

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Valentine BONNET

1^{re} THÈSE. — L'ACTIVITÉ RYTHMIQUE DE LA CELLULE NERVEUSE ET
SES MODIFICATIONS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues en 1941, devant la Commission d'examen

MM. CARDOT	Président.
DOUIN.	} Membres du Jury.
THORAL	

LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4 RUE GENTIL, 4

1941

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Valentine BONNET

1^{re} THÈSE. — L'ACTIVITÉ RYTHMIQUE DE LA CELLULE NERVEUSE ET
SES MODIFICATIONS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues en 1944, devant la Commission d'examen

MM. CARDOT *Président.*

DOUIN.

THORAL } *Membres du Jury.*

LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

1941

UNIVERSITÉ DE LYON. — FACULTÉ DES SCIENCES

Doyen

M. DOUIN, *, **, O I.

Assesseur

M. CARDOT, *, O I.

Doyen honoraire

M. LONGCHAMBON, *, **, O I., ✠.

Professeurs honoraires

MM. VESSIOT, C. *, O I.

VANEY, *, O I., ✠.

RIGOLLOT, *, O I.

ROMAN, *, O I.

COUTURIER, *, O I., ✠.

MEUNIER, O. *, O I.

DULAC, *, O I.

Maître de conférences honoraire

M. BONNET, *, O I.

Professeurs

MM. SIRE, *, O I., ✠	<i>Mécanique rationnelle et appliquée.</i>
CARDOT, *, O I.	<i>Physiologie générale.</i>
LOCQUIN, *, O I.	<i>Chimie générale.</i>
LONGCHAMBON, *, **, O I., ✠.	<i>Minéralogie.</i>
DOUIN, *, **, O I.	<i>Botanique.</i>
DÉJARDIN, *, O I.	<i>Physique générale.</i>
SOLLAUD, O I.	<i>Zoologie.</i>
LEMARCHANDS, *, O I.	<i>Chimie minérale.</i>
EYRAUD, O I.	<i>Calcul différentiel et intégral.</i>
THORAL, O A.	<i>Géologie.</i>
LEGAUT, O A.	<i>Mathématiques.</i>
TRILLAT, *, O I.	<i>Physique expérimentale.</i>
FROMAGEOT, O I.	<i>Chimie biologique.</i>
AUMÉRAS, O I.	<i>Chimie physique.</i>
DŒUVRE, O I.	<i>Chimie organique.</i>
N.	<i>Chimie industrielle.</i>

Maîtres de conférences et Chargés de cours

MM. PRETTRE	<i>Chimie minérale.</i>
KUHNER	<i>Botanique.</i>
BERNARD	<i>Zoologie.</i>

Chargés de cours complémentaires

MM. DUFAY, O I.	<i>Astronomie et Physique supérieure.</i>
VIRET, O I.	<i>Etude des roches.</i>
TRONCHET, O A.	<i>Botanique.</i>
COLONGE, O A.	<i>Chimie générale.</i>
MAYET, *, O I., ✠.	<i>Anthropologie,</i>
PELOSSE, O I.	<i>Sériciculture.</i>

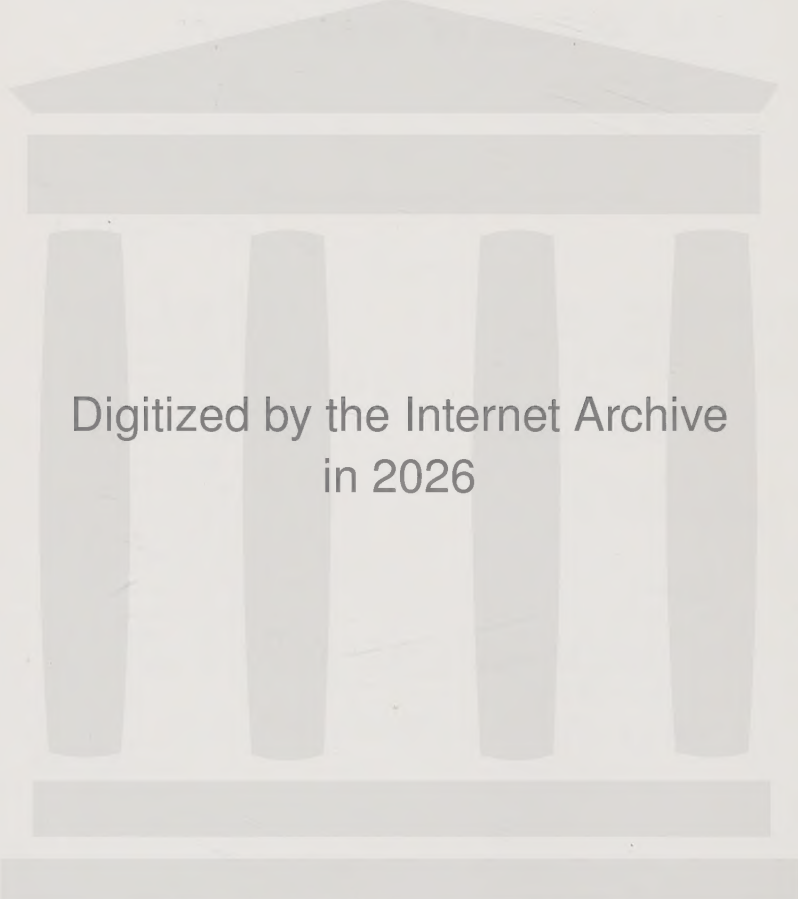
Secrétaire

M. ROUX, O A.



A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

AUX MIENS, A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BREMER

Professeur de Pathologie Générale
à la Faculté de Médecine de Bruxelles.

AVANT-PROPOS

En terminant ce travail, ma pensée reconnaissante va vers celui qui en a inspiré le sujet et guidé l'exécution, mon Maître, le Professeur BREMER.

Je ne saurais oublier avec quelle bienveillance il m'a accueillie dans son laboratoire, mettant à ma disposition son outillage moderne d'expérimentation et sa riche documentation bibliographique. Il a bien voulu m'initier aux techniques oscillographiques, si utiles dans l'étude du système nerveux et que, depuis plusieurs années, je désirais employer. C'est pour moi une joie d'avoir l'occasion de le remercier pour tout ce qu'il m'a appris, pour ses précieux conseils et pour les encouragements que j'ai toujours trouvés auprès de lui. Des séjours que j'ai faits dans son laboratoire, de l'atmosphère, si réconfortante, de travail désintéressé et d'enthousiasme qu'il sait créer parmi ses collaborateurs, je garderai un souvenir inoubliable.

Ma dette envers ce Maître est immense et c'est avec une profonde tristesse que je dois me résigner à publier sans la lui avoir soumise cette étude où il trouvera, je l'espère, la trace des idées qui lui sont chères. De tout cœur, je souhaite pouvoir bientôt lui porter à Bruxelles, avec ce travail, le témoignage de mon respectueux attachement et de mon infinie reconnaissance.

L'ACTIVITÉ RYTHMIQUE DE LA CELLULE NERVEUSE ET SES MODIFICATIONS

INTRODUCTION

Il y a quelques années les centres nerveux pouvaient être considérés comme une réunion de cellules au repos, dont la mise en activité serait uniquement conditionnée par l'arrivée d'influx. Le fonctionnement rythmique semblait alors être l'apanage d'un petit nombre de centres spécialisés : centres respiratoires et cardiaques ganglionnaires des Invertébrés, centre respiratoire bulbaire des Vertébrés (WINTERSTEIN [458], ADRIAN, BRONK et PHILLIPPS [17], ADRIAN [8], BRONK et FERGUSSON [130-131], HEYMANS [262-263]) ou encore centres spinaux assurant les mouvements rythmiques de locomotion et de grattement (GRAHAM-BROWN [248-249-250]).

L'activité neuronique périodique était d'ailleurs presque uniquement connue par ses manifestations périphériques musculaires qui n'en sont évidemment qu'une représentation incomplète et peu fidèle ; les principaux caractères du fonctionnement nerveux central n'ont vraiment pu être établis que par l'enregistrement direct de ses manifestations électriques. De même qu'un courant d'action apparaît dans un muscle qui se contracte, de même des fluctuations de potentiel peuvent être observées dans un centre nerveux qui décharge des influx dans les fibres efférentes. Ces variations électriques de faible voltage, dont certaines ont été mises en évidence depuis longtemps, à l'aide de galvanomètres de grande sensibilité mais malheureusement peu

fidèles, n'ont fait l'objet de recherches précises que depuis un petit nombre d'années. Leur étude a suivi l'emploi en physiologie de la lampe à trois électrodes qui apportait le moyen d'amplifier dans d'énormes proportions les ondes neuroniques et permettait leur détection au moyen d'appareils moins sensibles mais plus fidèles : oscillographes électromagnétiques et cathodiques.

Cette méthode a permis de confirmer l'existence, dans les centres nerveux indispensables au fonctionnement périodique normal des muscles cardiaque et respiratoire de certains animaux, d'une activité électrique autonome persistant après isolement complet du centre et caractérisée par son rythme identique à celui de l'organe effecteur. Tel est le cas des ganglions cardiaques de différents Invertébrés : Crustacés (RYLANT [400-401-402], HEINBECKER [956-957]), Arachnides (RYLANT [410]), Mollusques gastéropodes (RYLANT [403]), des centres respiratoires ganglionnaires des Insectes (ADRIAN [6]) et bulbaire des poissons (ADRIAN et BUYTENDIJK [18]).

Toutefois, dans les centres nerveux que nous venons de citer, l'activité rythmique pourrait être considérée comme le résultat d'une adaptation spéciale des neurones à des nécessités fonctionnelles périodiques semblables ; mais, l'emploi de la lampe à trois électrodes a de plus apporté la révélation absolument inattendue de l'existence dans des cellules nerveuses variées d'une activité périodique qu'aucune manifestation musculaire périphérique ne permettait de soupçonner. Un psychiatre, BERGER [58], constata le premier, en 1929, qu'il est possible de dériver, à travers le crâne de l'homme, une succession continue d'ondes électriques, d'une régularité parfois étonnante, brusquement interrompue quand le sujet passe de l'obscurité à la lumière, du repos sensoriel et mental à l'état d'attention. Ces observations furent bientôt confirmées et complétées par de nombreux physiologistes sur l'homme et sur l'animal.

Les recherches expérimentales montrèrent de plus que la rythmicité n'est pas l'apanage des neurones corticaux des Mammifères, mais qu'elle représente une propriété à peu près générale de la cellule nerveuse ; souvent mise en évidence par dérivation directe au niveau même des neurones, elle peut parfois aussi être révélée dans les fibres efférentes par une succession de potentiels d'action traduisant une décharge prolongée d'influx centrifuges. Dans certains centres, le fonctionnement rythmique est

continu, soit spontané, soit constamment entretenu par l'arrivée d'influx afférents (activité rythmique entretenue), dans d'autres, il est transitoire (« afterdischarge ») et fait suite à une brève excitation sensitive.

Les nombreuses données déjà recueillies sur les caractères de l'activité rythmique de la cellule nerveuse fournissent un test empirique de l'état fonctionnel du cerveau ou des autres centres explorés, d'un très grand intérêt. De plus, l'existence même d'un fonctionnement neuronique périodique, longtemps inconnu, pose de multiples questions, dont certaines d'une grande importance doctrinale :

1° Les ondes enregistrées représentent-elles les pulsations rythmiques locales et autogènes de milliers de cellules « battant » en phase ou sont-elles l'expression d'une circulation centrale continue d'influx nerveux ?

2° S'il s'agit de pulsations autogènes, quelle est leur relation avec les potentiels électriques connus des fibres nerveuses : « spikes » et « afterpotentials » ?

3° Quel est le mécanisme qui assure la synchronisation des pulsations élémentaires en ondes de voltage beaucoup plus élevé qu'il est possible d'enregistrer ?

4° Aux pulsations neuroniques, quand correspond-il une émission d'influx axoniques ?

Nous envisagerons ces différents problèmes dans la première partie de l'exposé qui va suivre, après avoir mis en évidence la généralité du fonctionnement rythmique des neurones sous ses différents aspects (activité spontanée, activité rythmique entretenue, « afterdischarge »). La deuxième partie de ce travail sera consacrée à l'étude des divers facteurs de modification de l'activité rythmique des neurones, question particulièrement intéressante en ce qui concerne la physiologie des sensations, les localisations cérébrales et, d'une façon générale, le fonctionnement nerveux central avec les nombreux problèmes qui s'y rattachent (transmission synaptique, sommation et facilitation centrales).

Pour la compréhension même du sujet, il nous a semblé préférable de ne pas limiter notre exposé aux questions que nous avons personnellement étudiées, mais de faire une mise au point de l'ensemble des faits épars, déjà fort nombreux, relatifs à cet important problème de l'activité rythmique de la cellule nerveuse.

Nos propres recherches ont porté sur différents animaux (Mammifères, Batraciens, Crustacés) ; nous décrirons au cours de ce travail les techniques opératoires utilisées.

En ce qui concerne la détection des potentiels neuroniques, nous avons employé la méthode classique comportant un amplificateur, un oscillographe (de DUBOIS ou de MATTHEWS), un appareil enregistreur.

Les ondes dérivées à l'aide de deux électrodes d'argent chloruré étaient transmises à un amplificateur à cinq étages, à liaison par capacités interchangeables (0,1 et 8 microfarads) permettant ainsi, suivant les besoins, l'étude des variations de potentiel de durée variable. Dans les cas de dérivation simultanée de l'activité électrique de deux régions, nous avons adopté le dispositif de MATTHEWS [350], avec un préamplificateur à entrée symétrique.

PREMIÈRE PARTIE

LES DIVERS ASPECTS DE L'ACTIVITÉ
RYTHMIQUE DE LA CELLULE NERVEUSE
SA NATURE

CHAPITRE PREMIER

DIFFÉRENTES MODALITÉS DU FONCTIONNEMENT RYTHMIQUE DE LA CELLULE NERVEUSE

L'exploration des manifestations électriques de l'activité nerveuse centrale a permis de mettre en évidence la généralité du fonctionnement rythmique des neurones, longtemps considéré comme l'apanage d'un petit nombre de centres spécialisés.

La rythmicité se présente tantôt comme la réaction de la cellule nerveuse aux influx sensitifs qui lui parviennent, tantôt comme la manifestation d'une véritable activité autonome.

En effet, certains motoneurones médullaires envoient continuellement dans leurs fibres motrices des séries d'influx qui disparaissent après section des racines médullaires sensitives ; normalement, ces décharges sont donc provoquées par l'arrivée continue aux cellules nerveuses d'influx centripètes, d'où la dénomination d'*activité rythmique entretenue*. D'autre part, dans les centres médullaires et cérébraux, l'arrivée d'une brève volée d'influx sensitifs suffit souvent à déclencher une rythmicité transitoire de durée variable : l'« *afterdischarge* ».

Enfin, une *activité électrique continue* apparemment spontanée peut être observée dans le cortex cérébral des Mammifères et dans les centres nerveux de nombreux Vertébrés et Invertébrés. Cette activité n'est pas abolie par section des nerfs afférents, bien au contraire, elle semble favorisée par la suppression des excitations sensorielles.

Nous examinerons successivement les principaux caractères de ces trois formes typiques du fonctionnement périodique des neurones : décharges rythmiques entretenues, « *afterdischarge* », activité spontanée.

I. — ACTIVITÉ RYTHMIQUE ENTRETENUE

Certaines cellules nerveuses, tels les neurones médullaires des Vertébrés, sont apparemment au repos électrique, après suppression de leurs fibres afférentes ; par contre, dans les conditions normales, elles sont le siège de pulsations électriques irrégulières et de faible amplitude (GASSER et GRAHAM [223], BREMER [116]), auxquelles correspond une décharge continue d'influx dans les nerfs moteurs. Ces influx ne produisent aucun mouvement mais maintiennent dans le muscle cet état de légère tension qui définit son tonus. Tout muscle en contraction tonique présente en effet des variations de potentiel qui ne diffèrent généralement de celles d'une contraction tétanique que par leur irrégularité et leur faible amplitude (BREMER [99]). Ces phénomènes électriques sont abolis, en même temps que le tonus du muscle par section du nerf moteur, preuve indiscutable de leur origine centrale. Toutefois, il ne s'agit pas là d'une activité neuronique spontanée ; cette activité est en effet supprimée par section des racines spinales sensitives ; le fonctionnement rythmique des neurones médullaires en jeu est donc sous la dépendance de stimulations périphériques.

Chez les Invertébrés, les cellules ganglionnaires assurent aussi l'entretien du tonus musculaire par un mécanisme réflexe analogue ; RYLANT [408-409] a, en effet, dérivé des muscles de différents Arthropodes des pulsations rythmiques, 2 à 20 par seconde, dont l'origine réflexe est particulièrement nette chez les Araignées chez lesquelles les ondes disparaissent quand l'animal n'est plus soutenu par les pattes.

Chez les Vertébrés, le fonctionnement rythmique des neurones médullaires est assuré par l'arrivée continue d'influx centripètes d'origines variées (musculotendineuse, vestibulaire et tactile) dont les plus importants chez les Mammifères, sont les influx d'origine musculotendineuse et proprioceptive. Chaque muscle crée et entretient son propre tonus par mise en jeu d'un réflexe à l'étirement, réflexe myotatique (SHERRINGTON [426], LIDDELL et

SHERRINGTON [318-319]). L'extension passive d'un muscle y fait naître en effet, par un mécanisme réflexe, une tension contractile énorme, en même temps que le muscle devient le siège d'une activité électrique intense et irrégulière.

Chez les Batraciens, par contre, les stimuli tonigènes sont essentiellement d'origine cutanée (OZORIO DE ALMEIDA et PIERON [372-373], WERTHEIMER [456], BREMER et MOLDAVER [120-121]). La répétition de stimuli tactiles brefs et espacés (légers frôlements de l'abdomen et des membres) provoque, dans les neurones médullaires, une décharge continue d'influx qui, à leur tour, entretiennent la contraction tétanique de petits muscles spécialisés, les « muscles toniques » (BREMER et MOLDAVER [121]).

D'une façon générale, les ondes toniques que reçoit le muscle sont comme les pulsations neuroniques irrégulières et de faible amplitude ; ces deux caractères résultent de l'asynchronisme des activités des différentes cellules nerveuses. Les décharges élémentaires sont, par contre, formées de pulsations d'égale amplitude qui se succèdent avec une parfaite régularité, au rythme lent de 10 à 30 par seconde, c'est ce que prouve, chez l'animal

ADRIAN et BRONK [15], DENNY-BROWN [155-156]), l'enregistrement des potentiels d'action d'une fibre motrice unique en activité tonique ou du petit nombre de fibres musculaires innervées par elle, « unité motrice », et chez l'homme, l'oscillogramme de certains muscles dont quelques fibres seulement sont en activité tonique, RYLANT [407].

II. — « AFTERDISCHARGE »

Certains neurones réagissent aux excitations sensibles par la production d'une brève volée d'influx centrifuges, d'autres, par contre, répondent par une décharge prolongée « afterdischarge » (SHERRINGTON [427]), dont la durée n'est pas explicable par une prolongation correspondante de la stimulation.

Le phénomène d'« afterdischarge » a été observé dans des cellules variées de Vertébrés (moelle, centres supérieurs, ganglion sympathique) et d'Invertébrés (ganglions nerveux).

1° Centres nerveux des Vertébrés.

a) NEURONES MÉDULLAIRES.

Nous étudierons d'abord les réactions médullaires d'« afterdischarge » particulièrement nettes chez les Batraciens.

Les deux modes de réaction, brève et prolongée, des neurones peuvent être aisément mis en évidence par l'étude de divers réflexes spinaux des Batraciens anoures (BREMER et MOLDAVER [120]). Chez la Grenouille, il est en effet facile de provoquer la contraction réflexe de différents muscles de la cuisse, par application d'un ou deux brefs chocs d'ouverture d'une bobine d'induction, sur le bout central du nerf sciatique homolatéral ; les réponses musculaires ainsi obtenues sont de deux sortes, suivant qu'elles mettent en jeu des muscles non toniques (triceps, semi-membraneux) ou des muscles toniques (semi-tendineux, faisceau tonique de l'iléofibulaire (BREMER et MOLDAVER [120-122])). Les premières sont relativement brèves, les secondes sont caractérisées par leur décroissance lente, ou par l'apparition d'une contraction secondaire qui interrompt plus ou moins précocement la phase

de décontraction de la secousse primaire (*fig. 34, 35, 36, 41 C hors texte, 43*).

Ces deux modes de comportement réflexe des muscles des Anoures, correspondent à des différences de leurs propriétés contractiles (BREMER et MOLDAVER [122]) ; mais, malgré cela, ils sont uniquement l'expression de différences de la réaction aux influx centripètes des neurones intercalés dans les deux groupes d'arcs réflexes. En effet, pour les deux sortes de muscles, les myogrammes obtenus par excitation des nerfs moteurs sont absolument comparables. D'autre part, si par l'intermédiaire de deux ~~lignes~~ électrodes d'argent chloruré, piquées dans le muscle (lui-même fixé à un levier isométrique qui limite ses mouvements) on dérive l'activité électrique des muscles, excités directement par l'intermédiaire de leur nerf moteur, les oscillogrammes des muscles toniques et non toniques sont identiques et réduits à une seule onde monophasique (*fig. 21, hors texte*).

Par contre, la réaction réflexe d'un muscle tonique, tel que le semi-tendineux, est accompagnée de l'apparition d'une importante décharge électrique de longue durée (*fig. 20 et 28 hors texte*). L'oscillogramme de cette « afterdischarge » apparaît « comme une pluie de potentiels d'action dont l'amplitude et la fréquence apparente vont graduellement en diminuant, jusqu'au moment où, l'électrogramme n'enregistrant plus que l'activité plus ou moins régulièrement rythmique de quelques unités motrices non à l'unisson, les potentiels d'action sont d'amplitude fixe, seule leur fréquence allant en diminuant jusqu'à leur brusque disparition » (BREMER [106]) (*fig. 28 hors texte*).

L'« afterdischarge » provoquée par un stimulus bref est parfois séparée de la décharge primaire par une « période silencieuse », qui résulte vraisemblablement de la synchronisation des décharges dans la réaction initiale. Dans ce cas, le début de l'« afterdischarge » se traduit myographiquement par l'apparition d'une contraction secondaire lente, séparée de la secousse primaire par une encoche plus ou moins importante (*fig. 41 hors texte*). Cette décharge prolongée des cellules nerveuses médullaires résulte uniquement de l'action de la brève volée d'influx centripètes produite par l'excitation des fibres nerveuses sensibles ; la possibilité d'une réexcitation des neurones par des influx nés dans le muscle pendant la contraction initiale, doit en effet être éliminée car, chez les Batraciens, les réflexes myotatiques

des muscles fléchisseurs sont pratiquement nuls (BREMER et MOLDAVER [121]).

Chez ces animaux, l'« afterdischarge » est parfois très importante, généralement d'une durée moyenne de 1 à 2 secondes, elle peut dépasser 5 secondes dans le cas du réflexe contralatéral du crapaud déafférenté (BREMER et MOLDAVER [123], MOLDAVER [355]). Elle dépend à la fois de l'intensité des stimuli réflexogènes, de leur nombre et de leur intervalle. Des excitations peu nombreuses (2 ou 3), se suivant à un intervalle de 40 à 60 millisecondes, ont généralement l'efficacité maxima. L'« afterdischarge » est par contre fortement réduite par une stimulation tétanisante prolongée du nerf sensitif (MOLDAVER [355]).

Chez les Mammifères, l'« afterdischarge » vraie des réflexes spinaux est relativement brève, mais elle se continue en une pseudo « afterdischarge » tonique, résultant d'un réflexe postural. L'abolition de ce réflexe myotatique par déafférentation du muscle ou paralysie de ses récepteurs sensitifs par la novocaïne, BREMER et TITECA [126] ne laisse subsister que l'« afterdischarge » vraie de courte durée. Dans les réflexes spinaux du chat, celle-ci se présente sous forme d'ondes régulièrement rythmiques de basse fréquence (10 à 30 par seconde) (ADRIAN et BRONK [16]).

L'enregistrement de l'activité électrique de la moelle mise à nu, chez le chat anesthésié, a permis à BREMER [116], d'étudier directement les effets centraux d'une stimulation centripète. Une brève excitation électrique portée sur le bout central d'une racine postérieure provoque, sur le fond d'activité électrique continue des neurones médullaires une grande onde triphasique, de forme générale très semblable à celle des ondes de repos. Cette première réponse est suivie d'une intensification et d'une régularisation transitoire de l'activité électrique médullaire. Cette réaction tardive est vraisemblablement la manifestation centrale de l'« afterdischarge » réflexe (BREMER [116]).

b) NEURONES CORTICAUX.

Chez les Vertébrés, le phénomène d'« afterdischarge » n'est pas seulement une caractéristique de certains centres nerveux au repos électrique après déafférentation, comme la moelle, il se manifeste aussi dans des centres tels que le cortex cérébral qui sont en activité spontanée continue.

Dès 1912, GRAHAM BROWN et SHERRINGTON [251], signalaient que, chez le singe, la réaction d'un muscle à l'excitation électrique brève d'une région motrice du cortex se distingue de la secousse neuromusculaire par son relâchement lent ou même par une série de contractions épileptiformes. Ces faits permettaient de supposer qu'en réponse à une brève stimulation les cellules cervicales produisent une décharge prolongée d'influx ; cependant, il était évidemment difficile de faire la part exacte de ce qui, dans ce phénomène, revenait aux neurones corticaux et aux neurones médullaires, et, dans ce dernier cas, à une « afterdischarge » vraie ou à un réflexe myotatique. La plupart des recherches ultérieures (COOPER et DENNY-BROWN [144], BARD et BROOKS [41], MAGOUN, RANSON et FISCHER [341], TOWER et HINES [440], CLARK et WARD [143]), n'ont pas résolu le problème ; elles ont seulement mis en évidence la persistance de contractions musculaires prolongées après suppression des centres corticaux et excitation limitée aux parties profondes du cerveau.

Seule l'étude oscillographique directe de l'activité électrique du cortex a permis de préciser les caractères des réactions corticales (BARTLEY et BISHOP [53-54], ADRIAN [12-13], MORUZZI [364]). L'excitation électrique d'une région quelconque de l'écorce cérébrale du lapin, anesthésié et, par suite à activité spontanée peu intense, est suivie d'une décharge, plus ou moins prolongée, d'ondes d'amplitude et de durée très variables. Cette « afterdischarge » parfois réduite à deux ou trois pulsations se propageant à quelques millimètres du point excité, se présente d'autres fois par contre, sous forme de trains d'ondes répétées, d'amplitude d'abord croissante et de fréquence généralement basse (10 à 14 par seconde) qui finissent par s'étendre à la majeure partie du cerveau.

Cette réaction peut être provoquée en une région quelconque du cortex ; s'il s'agit d'une aire motrice, elle se manifeste à la périphérie par des mouvements plus ou moins importants. L'enregistrement simultané des potentiels corticaux et de l'électrogramme musculaire révèle alors une étroite correspondance entre les activités centrales et périphériques. Toute contraction est liée à l'apparition d'une réponse électrique corticale, tant au cours de la période de stimulation que pendant l'« afterdischarge ». D'autre part, des mouvements cloniques localisés correspondent toujours à une « afterdischarge » composée de groupes d'ondes

de grande amplitude et limitée à la zone motrice correspondante (ADRIAN [12]).

Une autre série de recherches a permis de mettre en évidence l'existence d'une réponse rythmique des neurones corticaux à leur stimulus normal, l'influx nerveux. Dans ce cas, la réaction est limitée à la zone corticale de projection de fibres sensibles excitées. C'est ainsi qu'une brève excitation électrique du nerf optique provoque dans l'*area striata* l'apparition d'une succession complexe d'ondes électriques (BISHOP [77-78], BARTLEY et BISHOP [53-54]) et, des pulsations secondaires superposées aux premières, représentent vraisemblablement la décharge répétitive des neurones du cortex visuel.

Enfin, comme nous le verrons ultérieurement, les diverses stimulations sensorielles provoquent dans certains groupes de neurones corticaux des réactions électriques qui, généralement, se prolongent en une « afterdischarge » parfois de très longue durée.

c) NEURONES GANGLIONNAIRES SYMPATHIQUES.

Le phénomène de « afterdischarge », particulièrement net dans les réflexes spinaux des Vertébrés, n'est toutefois pas l'apanage exclusif des neurones médullaires et corticaux. Des décharges rythmiques d'influx peuvent aussi être produites par les cellules ganglionnaires sympathiques. En réalité, dans les conditions normales le phénomène est généralement peu net et sa nature véritable reste discutable (QUERIDO [392], BISHOP et HEINBECKER [81], KNOEFEL et DAVIS [298], ECCLES [185]).

Dans le ganglion stellaire du chat, BRONK, TOWER et SOLANDT [133], ont réussi à mettre en évidence pour certaines fréquences de stimulation des fibres préganglionnaires, une décharge complexe d'influx post-ganglionnaires ; toutefois, sa durée très brève, 50 millisecondes au maximum, permet de se demander si elle n'est pas simplement le résultat d'une dispersion temporelle des influx d'une même volée centripète ayant subi dans le ganglion des retards synaptiques différents. L'examen des myogrammes de la membrane nictitante obtenus en excitant, soit les fibres préganglionnaires du ganglion cervical supérieur, soit les fibres post-ganglionnaires sectionnées à leur sortie du ganglion n'a pas été beaucoup plus instructif. Parfois une différence dans la lenteur du relâchement musculaire semble indiquer un fonc-

tionnement prolongé des neurones, mais ce résultat n'est pas constant.

Par contre, l'étude de l'action de différentes substances (ésérine, acétylcholine) a fourni à ECCLES [185] une preuve indiscutable des possibilités de fonctionnement rythmique des neurones ganglionnaires. La nature d'une décharge dont la durée varie de 15 secondes à 1 minute n'est en effet pas discutable. Il est permis de penser que, dans ces conditions, on a affaire simplement à une exagération d'une propriété normale de rythmicité du neurone ganglionnaire.

2° Neurones ganglionnaires des Invertébrés.

L'activité prolongée des centres nerveux à la suite d'une brève stimulation est un phénomène général que l'on retrouve dans les neurones ganglionnaires des Invertébrés. Ceux-ci réagissent, en effet, souvent par une longue décharge d'ondes à une excitation électrique directe brève ou à l'arrivée d'une seule volée d'influx centripètes, comme l'ont montré des recherches sur la Limule (RYLANT [405]), le Dytique (ADRIAN [14]) et l'Ecrevisse (BONNET [87-88]).

La préparation relativement simple constituée par le ganglion cardiaque de la Limule polyphème a permis à RYLANT [405] de mettre en évidence la différence des réponses de la cellule nerveuse et de ses fibres à l'excitant électrique. La réponse d'un nerf cardiaque isolé, à un bref choc d'induction, est formée soit d'une seule onde, soit de la superposition d'une onde rapide et d'une onde lente. Le ganglion, au contraire, répond à une stimulation identique portée dans l'intervalle de deux groupes de pulsations spontanées par un train d'ondes rappelant la décharge spontanée et de durée variable suivant l'intervalle qui le sépare de cette dernière.

L'ensemble des faits qui viennent d'être exposés permettent de conclure que des centres nerveux variés (moelle, cortex, ganglions sympathiques, ganglions d'Invertébrés) peuvent réagir à une brève stimulation (volée d'influx centripètes, excitation électrique directe) par une décharge prolongée d'influx centrifuges ou, tout au moins, de façon plus générale, par la production d'une activité électrique rythmique de longue durée.

III. — ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE CONTINUE INDÉPENDANTE DE TOUTE STIMULATION SENSORIELLE

1° Centres nerveux des Vertébrés.

a) ENCÉPHALE.

Dès 1875, CATON [140], mettait en évidence dans le cerveau des Mammifères, la présence d'une activité électrique continue, dont il établissait les caractères essentiels : existence de pulsations spontanées et apparition d'ondes réactionnelles à la stimulation des nerfs sensitifs. Ces résultats furent confirmés et complétés dans les années suivantes (FLEISCHL VON MARXOW [210], BECK [56], DANILEWSKY [148]) (voir bibliographie dans KORNMULLER [302-305]). Ces premiers travaux étaient uniquement basés sur l'observation directe des oscillations de galvanomètres sensibles sous l'influence des courants électriques du système nerveux. Dans la suite, les chercheurs tentèrent une étude plus précise par l'enregistrement photographique des variations de potentiel neuroniques décelées par le galvanomètre à corde (BECK et CYBULSKI [57], PRAWDISCZ NEMINSKY [382] ; PRAWDICZ NEMINSKY [383] a ainsi établi une classification des différents types d'ondes spontanées et réactionnelles enregistrées sur le cerveau du chien. Cependant, l'obtention d'images fidèles des pulsations électriques de la cellule nerveuse a seulement été réalisée au cours de ces dernières années grâce aux possibilités d'amplification des ondes par la lampe à trois électrodes permettant l'emploi d'oscillographes électro-magnétiques et cathodiques, moins sensibles mais plus rapides que le galvanomètre à corde.

2) *Observations chez l'homme.*

C'est un psychiatre, BERGER [58 et suivants], qui, le premier, en 1925, découvrit chez l'homme l'existence d'une activité électrique

corticale continue et en décrit les principaux caractères. Ces recherches, d'abord accueillies avec scepticisme, furent bientôt confirmées par de nombreux physiologistes (parmi les premiers, ADRIAN et MATTHEWS [20-21-22], ADRIAN et YAMAGIVA [26]). Dérivant les potentiels neuroniques à travers le crâne au moyen de deux électrodes placées sur la région occipitale, BERGER a obtenu un tableau caractéristique de l'activité électrique corticale qu'il a décrit sous le nom d' « électroencéphalogramme ». L'identité des tracés avec ceux obtenus par dérivation directe du cortex chez des trépanés lui fournit la preuve de l'origine purement nerveuse des pulsations enregistrées.

Chez l'homme au repos mental et sensoriel, placé à l'obscurité dans une chambre silencieuse, l'électroencéphalogramme est composé par une succession régulière d'ondes lentes diphasiques d'amplitude variable (50 à 100 microvolts) d'une durée moyenne de 90 à 120 millisecondes, de fréquence caractéristique, environ 10 par seconde, ce sont les « *ondes alpha* » de BERGER. Ces pulsations se suivent avec une régularité particulièrement remarquable au cours du sommeil, l'encéphalogramme apparaît alors constitué par des trains d'ondes d'amplitude périodiquement croissante et décroissante, séparés par des pauses d'autant plus longues que le sommeil est plus profond (ADRIAN et YAMAGIVA [26], LOOMIS, HARVEY, HOBART [326-327-330-331], JASPER et ANDREWS [283-284]).

Si le sujet éveillé au repos, d'abord placé à l'obscurité, est brusquement soumis à une lumière vive ou à tout autre excitation imprévue, ou encore si on lui demande un effort d'attention, les ondes alpha disparaissent et font place à des pulsations de faible amplitude mais de plus grande fréquence, environ 30 par seconde « *ondes bêta* » de BERGER.

La régularité et la fréquence des ondes, très variables d'un individu à l'autre, dépendent essentiellement chez un même sujet de l'état plus ou moins complet de repos sensoriel et mental. Souvent, dans l'électroencéphalogramme normal, les ondes alpha et bêta sont simultanément présentes, les deuxièmes apparaissant comme de fines dentelures superposées aux premières ou intercalées entre elles. Certains auteurs ont de plus décrit dans l'oscillogramme humain des petites ondes de grande fréquence (ondes gamma) et des ondes de rythme lent, 3 à 4 par seconde (ondes delta), qui apparaissent d'ailleurs surtout dans l'électroencépha-

logramme pathologique (BERTRAND, DELAY et GUILLAIN [74]). Enfin, on enregistre généralement sur le cortex des fluctuations très lentes de potentiel d'amplitude et de durée variable sans doute en relation avec les phénomènes vasomoteurs corticaux (BREMER [113]) ; le plus souvent on élimine ces ondes des enregistrements par l'emploi de petites capacités de liaison entre deux étages de l'amplificateur.

Les caractères de l'électroencéphalogramme humain sont relativement constants chez un même sujet adulte normal (TRAVIS et GOTTLOBER [441-442], JASPER [282], LOOMIS, HARVEY et HOBART [329]) et ils ont été trouvés à peu près identiques chez les jumeaux univitellins (DAVIS et DAVIS [151], LIBERSON [315-317]). Par contre, il existe des différences assez importantes, entre les individus, en ce qui concerne l'amplitude des ondes alpha et leur fréquence (ADRIAN [11]). Ces deux caractères ont servi de base à des essais de classification (LIBERSON [316], DAVIS et DAVIS [151], TRAVIS et GOTTLOBER [441]).

Dans la plupart de ses expériences, BERGER a employé une dérivation transcrânienne de la région occipitale, toutefois, il a constaté que l'électroencéphalogramme est sensiblement le même dans toutes les régions du cortex ; partout apparaissent les ondes alpha typiques, qui semblent vraiment être caractéristiques de l'activité électrique de toutes les cellules nerveuses au repos. Cependant ADRIAN et YAMAGIWA [26], à l'aide de dérivations transcrâniennes multiples, notèrent que l'amplitude des ondes alpha est maxima dans la région occipitale. Ces auteurs suggérèrent alors que, les ondes alpha, bien qu'elles puissent être enregistrées sur toute la surface du cortex, auraient leur origine dans la région occipitale, et représenteraient l'activité électrique des cellules de l'aire visuelle au repos. Toutefois, d'après les observations plus récentes de JASPER et ANDREWS [283], les ondes alpha de diverses régions du cerveau ont parfois non seulement des amplitudes variées mais aussi des rythmes différents, de plus, sous l'influence d'une excitation sensorielle, ces ondes ne disparaissent généralement que dans une seule zone déterminée par la nature du stimulus ; il est donc permis de penser que les ondes alpha des divers points du cerveau n'ont pas une origine commune mais peuvent être produites par les cellules nerveuses des différentes aires corticales. La condition essentielle de l'apparition de ces pulsations et de leur régularité dans une région donnée semble

être la mise au repos des neurones considérés, par suppression aussi parfaite que possible des influx afférents.

Cependant, la preuve irréfutable de l'origine des ondes alpha et de la généralité de leur production par des cellules nerveuses quelconque, n'a pu être donnée que par des expériences sur l'animal.

β) Observations chez l'animal.

Mammifères. — Les premières recherches oscillographiques, faites chez différents *animaux* (lapin, chat, chien, singe) *immobilisés par le curare ou les narcotiques*, ont mis en évidence la généralité de l'existence d'une activité électrique corticale, mais ont fourni des tracés fort différents des oscillogrammes humains, en particulier, on n'y retrouvait pas d'ondes lentes régulières, assimilables aux ondes alpha de BERGER. Les véritables caractères de l'activité électrique des neurones ne pouvaient évidemment apparaître que chez des animaux immobiles mais non soumis à l'action de substances pharmacologiques (curare, narcotique). C'est seulement à partir de 1935 que de telles conditions ont été réalisées et, avec les premiers travaux de BREMER, ECTORS, puis de JASPER, la question est vraiment entrée dans une phase nouvelle, particulièrement fructueuse.

S'adressant à un animal extrêmement placide, le lapin, ECTORS [194-195], effectue sous anesthésie à l'éther la mise à nu du cortex et la fixation des électrodes de dérivation ; mais, *l'expérience n'est commencée qu'après dissipation complète de la narcose*. Dans ces conditions, l'oscillogramme comporte toujours les deux sortes d'ondes, alpha et bêta, de l'encéphalogramme humain. Cependant, les ondes alpha, généralement peu nettes, ne présentent de rythme régulier (6-10 par seconde) que chez l'animal en état d'hypnose ou de sommeil naturel. Toutefois, un rythme régulier de 2 à 6 par seconde a ultérieurement été décrit par MARINESCO, SAGER ET KREINDLER [344] sur toute la surface corticale du lapin non anesthésié. Le procédé expérimental d'ECTORS n'est malheureusement applicable qu'au lapin. Chez le chat, JASPER [280-282] a réussi à enregistrer l'activité corticale normale en fixant dans la paroi crânienne, au cours d'une opération aseptique préalable, de fines électrodes dont la pointe mousse

arrivait au contact de la dure mère ; il a ainsi obtenu des tracés tout à fait comparables aux encéphalogrammes humains. Cependant, dans ces conditions, l'interposition de la dure mère entre les électrodes et les neurones corticaux s'oppose à toute localisation précise des potentiels enregistrés. La méthode de choix pour de telles recherches semble vraiment être celle apportée par BREMER [101-104]. Chez le chat, sous narcose à l'éther, une section du névraxe est faite à l'union du bulbe et de la moelle épinière, en respectant le tronc vasculaire basilaire sous-jacent. L'anesthésie est alors arrêtée et l'animal soumis à une respiration artificielle continue. Cette *préparation « encéphale isolé »* de BREMER est celle que nous avons utilisée dans toutes les recherches sur le chat dont nous exposerons les résultats dans le cours de ce travail. « Elle est caractérisée par l'immobilité absolue du tronc et des membres, contrastant avec les manifestations expressives des yeux et des oreilles : mouvements dirigés des globes oculaires qui, dans les meilleures expériences, suivent le moindre objet passant dans leur champ visuel, clignement des paupières à l'approche brusque d'un objet (clignement à la menace), mouvements conjugués des globes et des pavillons auriculaires dans la direction d'un bruit, mydriase d'attention, mais jamais de mydriase émotive, ni d'ailleurs aucune manifestation buccomasticatrice de peur ou de colère, malgré qu'il existe d'admirables réflexes buccaux et masticateurs. L'animal paraît s'intéresser paisiblement à ce qui l'entoure. De temps en temps, il s'endort ; un bruit ou tout autre stimulus sensoriel susceptible d'impressionner encore le cerveau l'éveille plus ou moins facilement. Cette placidité s'explique vraisemblablement par un phénomène d'agnosie. L'animal ignore la paralysie du tronc et des membres en raison de l'anesthésie totale qui l'accompagne » (BREMER [113]).

Les oscillogrammes obtenus sur cette préparation au moyen d'électrodes de dérivation placées au contact direct des neurones corticaux après section de la dure mère présentent une très grande ressemblance avec les encéphalogrammes humains ; les différences portent à peu près uniquement sur la fréquence plus grande des ondes alpha (10-15 par seconde) qui, par ce procédé direct de dérivation, atteignent une amplitude de 100 à 300 microvolts (*fig 10 A hors texte*). Chez l'animal bien éveillé, les ondes se produisent souvent de façon irrégulière et sont séparées par de petites ondes de faible amplitude et de grande fréquence (jusqu'à 60 par

seconde). La somnolence provoque toujours une régularisation du rythme et les tracés pris au cours du sommeil sont caractérisés par une succession régulière de trains d'ondes alpha d'amplitude croissante puis décroissante séparés par des pauses d'autant plus longues que le sommeil est plus profond (BREMER [109]) (*fig. 7 et 11 tracés A et C hors texte*). Comme chez l'homme, ondes alpha et ondes bêta peuvent être enregistrées dans les différentes régions du cortex et elles sont électivement modifiées dans une région donnée à l'exclusion de tout autre par certaines stimulations sensorielles. Ces pulsations, d'origine neuronique corticale, ainsi qu'en témoigne leur abolition par la narcose profonde et par la cocaïnisation locale du cortex, sont donc produites dans les différentes zones du cortex.

L'activité électrique des diverses régions du cortex cérébral des Mammifères est, ainsi que nous venons de le voir, caractérisée par l'existence simultanée d'ondes de grande fréquence et d'ondes de fréquence faible, entre lesquelles, dans certaines conditions, tous les rythmes intermédiaires peuvent être enregistrés. Les seules différences, d'une aire corticale à l'autre, ou d'un animal à l'autre, portent sur les valeurs des fréquences extrêmes variant de 2 à 10 par seconde pour les plus lents, 20 à 60 pour les plus rapides. Cependant, les résultats sont tout autres quand on place les électrodes de dérivation sur le cervelet. Chez l'animal non narcotisé (chat, préparation « encéphale isolé ») le cervelet normal est le siège de pulsations de faible amplitude, 10 microvolts environ, de fréquence élevée (150-250 par seconde) donc très supérieure à toutes celles observées sur les autres régions du cerveau (Dow [160-168]). Une activité de même nature avait déjà été décrite par ADRIAN [10] sur le cervelet de lapin sous narcose. Cette activité n'est modifiée ni par les stimulations sensorielles, ni par section de la majeure partie des fibres afférentes (Dow).

Seules des conditions anormales (circulation ou respiration déficientes, cervelet mis à nu depuis longtemps ou soumis à des stimulations électriques répétées) seraient, d'après Dow, susceptibles de faire naître des décharges synchrones de basse fréquence (15 à 30 par seconde) telles que celles qui ont été décrites par certains auteurs (FOERSTER et ALTEMBURGER [211], SPIEGEL [435]).

Oiseaux. — L'activité rythmique continue n'est d'ailleurs pas

l'apanage exclusif des neurones des Mammifères ; un oscillogramme, à peu près identique à celui du cortex du lapin éveillé, a, en effet, été enregistré sur le cerveau de pigeon sans anesthésie (BREMER, DOW et MORUZZI [118]) ; toutefois, chez cet oiseau, la résistance des ondes neuroniques à une cocaïnisation locale qui abolit toute activité corticale, permet de leur attribuer une double origine, corticale et sous-corticale.

Poissons. — Un fonctionnement périodique a aussi été observé dans les neurones des Vertébrés à sang froid (Poissons, Batraciens, Reptiles).

Les ondes lentes de nature respiratoire observées dans la région bulbaire du cerveau isolé de Poisson (Cyprin) ne sont en effet pas la seule manifestation de l'activité électrique des cellules nerveuses (ADRIAN et BUYTENDIJK [18], SHURRAGER [428]). Immédiatement après son isolement le cerveau présente, sur toute sa surface, des fluctuations irrégulières de potentiel généralement de faible amplitude, et, dix à quinze minutes plus tard, apparaît une activité régulière caractéristique, particulièrement constante dans les lobes optiques. Parfois au début on enregistre des ondes lentes ressemblant à des ondes respiratoires dont la fréquence varierait dans une marge beaucoup plus grande. Mais, dans la plupart des préparations, souvent d'ailleurs très tardivement (une demi-heure), on observe, à intervalles de 10 à 20 secondes, de grandes déflexions lentes auxquelles sont superposées des ondes plus ou moins amples dont la fréquence varie de 10 à 20 par seconde. Dans certains cas même, ces pulsations se succèdent de façon continue pendant plusieurs minutes.

Batraciens. Reptiles. — Chez la Grenouille, GERARD et YOUNG [231] ont décrit aussi de grandes ondes lentes, parfaitement lisses, localisées dans le bulbe olfactif. Enfin, le cerveau isolé de Tortue est de façon très constante, le siège de pulsations rythmiques d'une régularité remarquable (BREMER, DOW et MORUZZI [118]). Les oscillations sont généralement de faible amplitude (10 à 20 microvolts) et rappellent par leur grande fréquence (40 à 50 par seconde) les ondes bêta de l'encéphalogramme des Mammifères. Ces ondes ont une origine en grande partie sous-corticale ainsi que le prouve leur résistance à une cocaïnisation locale superficielle.

b) MOELLE. GANGLION SYMPATHIQUE.

L'existence d'une activité périodique continue caractérise particulièrement les neurones cérébraux et cérébelleux, les cellules nerveuses médullaires présentent bien, ainsi que nous l'avons vu, des pulsations irrégulières, mais celles-ci sont vraisemblablement entretenues par l'arrivée d'influx corticifuges ou sensitifs (BREMER [116]). Elles disparaissent en effet dans la moelle séparée du cerveau et de la périphérie sensitive. Cependant, dans certaines conditions, les neurones médullaires peuvent aussi entrer en activité ; un fonctionnement neuronique continue a, en effet, été observé par SHERRINGTON [426] dans une portion de moelle épinière isolée par section des racines postérieures, en réponse à l'action de la strychnine ou de l'asphyxie. Plus récemment, HOLST [275] a décrit la production d'ondes électriques rythmiques dans la moelle de poisson rouge après section haute et complète déafférentation dorsale (décharges accompagnées de mouvements de natation).

Comme les cellules nerveuses médullaires, les neurones groupés dans les ganglions sympathiques déconnectés centralement sont dépourvus d'activité électrique. Normalement, en effet, ces neurones sont constamment mis en jeu par les influx qui leur parviennent par les fibres préganglionnaires. C'est ainsi qu'on peut enregistrer dans les nerfs cardiaques issus du ganglion stellaire des fluctuations de potentiel rythmées sur les contractions cardiaques ou sur la respiration ; mais, ces décharges électriques disparaissent totalement après section des fibres préganglionnaires (GOVAERTS [243]). Toutefois, dans le ganglion stellaire du chat, déconnecté centralement depuis quelques jours au cours d'une opération aseptique préalable, GOVAERTS [242-244-245], a observé l'apparition d'une activité autonome se manifestant par des potentiels d'actions centrifuges dans les fibres efférentes. Le plus souvent les ondes se succèdent de façon tout à fait irrégulière, parfois cependant, elles tendent à se grouper en décharges rythmiques d'une fréquence moyenne de 12 par seconde.

2° Centres nerveux des Invertébrés.

On a depuis longtemps décrit les mouvements spontanés des pattes de certains Insectes après décapitation (MATULA [352], POM-

PILIAN [380], et même de la préparation réduite à un ganglion nerveux et à la patte correspondante (AUGER et FESSARD [36]). Cependant, il n'est pas impossible que dans ces conditions des influx centripètes d'origine proprioceptive entretiennent la décharge rythmique des neurones. La preuve directe de l'existence d'une activité autonome ne pouvait être faite que sur le ganglion isolé.

Dès 1930, ADRIAN [4] décrivait, dans la chaîne nerveuse isolée d'une chenille de papillon, une activité électrique irrégulière, faisant parfois place à des ondes périodiques (15 à 18 par seconde) sans rapport avec les rythmes cardiaque ou respiratoire.

Le ganglion optique isolé du Dytique est aussi de façon très constante le siège d'une activité rythmique (ADRIAN [7-14]). Ce ganglion ne présente jamais les grandes ondes respiratoires qui, dans les ganglions thoraciques, finissent par masquer toute activité moins intense. Immédiatement après la dissection, le ganglion optique fournit une activité incoordonnée, mais si la préparation (ganglion et œil correspondant) est maintenue à l'obscurité, au bout de 3 ou 4 heures apparaissent des ondes électriques rythmiques de basse fréquence (5-15 par seconde) qui peuvent alors se succéder sans arrêt pendant plusieurs heures (36 heures dans une expérience d'ADRIAN [14]).

Chez la Limule (RYLAND [401-404]), la partie antérieure de la chaîne nerveuse cardiaque contient des îlots nerveux formés de 1 à 20 cellules, sans relation avec la fonction cardiaque. Or, ces neurones pulsent encore rythmiquement après leur complet isolement ou, lorsque, par un artifice expérimental (froid, compression, agents pharmacodynamiques) on a interrompu la conduction avec la masse ganglionnaire principale. Les ondes cardiaques lentes font alors place à des pulsations de fréquence plus grande (4 à 15 par seconde) qui sont incontestablement l'expression d'une activité autonome, indépendante du rythme cardiaque.

Chez un autre Crustacé, l'Ecrevisse, PROSSER [384] a observé en toute région du système nerveux, chaîne ventrale et nerfs périphériques, de l'animal inactif, des ondes électriques monophasiques ou diphasiques de faible intensité (2 à 40 microvolts) d'amplitude le plus souvent variable et d'une durée inférieure à 1 milliseconde. Les pulsations les plus amples apparaissent dans la région thoracique et surtout dans le ganglion sous-œsophagien où PROSSER les rapporte à l'activité de grandes cellules particulièrement

nombreuses dans ce ganglion (RETZIUS [394]). Les connectifs interganglionnaires sont aussi le siège d'ondes identiques aux ondes neuroniques ; leur fréquence et leur amplitude décroissent de la partie antérieure à la partie postérieure mais, à chaque niveau, la fréquence est sensiblement la même dans les deux moitiés de la chaîne nerveuse. Sur des enregistrements oscillographiques rapides, PROSSER a pu identifier, d'après leur forme, les variations électriques dans chaque fibre et déterminer ainsi un rythme élémentaire de 1 à 50 par seconde, souvent interrompu par de longues périodes de repos.

Ces manifestations électriques, décrites par PROSSER, de l'activité ganglionnaire spontanée chez l'Ecrevisse, diffèrent par leur irrégularité de celle des neurones des autres Invertébrés. Mais, sur le même animal et sur le Homard, nos recherches personnelles nous ont permis d'établir une étroite analogie entre les cellules nerveuses de Crustacés, d'Insectes et même de Vertébrés (BONNET [87-88]). La différence de nos résultats et de ceux de PROSSER peut vraisemblablement être attribuée à l'état fonctionnel des animaux. L'activité électrique rythmique ganglionnaire que nous allons décrire ne se manifeste en effet que chez les animaux vifs, conservant de bons réflexes au cours de l'expérience, ce qui peut être assuré généralement par la réalisation de bonnes conditions respiratoires (oxygénation continue au niveau des branchies, de l'eau baignant l'animal).

Dans nos expériences l'animal (Ecrevisse ou Homard) placé sur le dos était maintenu par des liens sur une planchette de liège et placé dans un bain oxygéné d'eau douce ou d'eau de mer. Le ganglion étudié était soigneusement mis à nu, le vaisseau qui le recouvre écarté ou sectionné entre deux ligatures. Le niveau de l'eau du bain était réglé de telle façon que la chaîne nerveuse restât hors du liquide, les électrodes de dérivation (fils d'argent chlorurés prolongés par deux fins pinceaux d'ouate imbibés de solution physiologique pour Ecrevisse (VAN HARREWELD [448]) ou d'eau de mer), étaient placées au contact du ganglion, à une distance de 2 à 4 millimètres. Les fluctuations de potentiel ganglionnaire étaient décelées par un oscillographe de Dubois après forte amplification (l'emploi de petites capacités de liaison entre deux étages de l'amplification éliminait les variations lentes de potentiel).

Chez les animaux en bon état, conservés pendant quelques jours

en aquarium, nous avons pu observer pendant plusieurs heures, l'activité de la cellule ganglionnaire. La dissection est généralement suivie d'une courte phase d'agitation pendant laquelle l'activité électrique est formée d'ondes amples et irrégulières. Mais le plus souvent, au bout de quelques minutes, les animaux sont au repos le plus complet (sans doute grâce à la facile production chez les Crustacés d'états d'hypnose par simple immobilisation). Le tableau de l'activité ganglionnaire prend alors un aspect typique. Les oscillogrammes sont constitués par la succession régulière de grandes ondes souvent monophasiques, de fréquence faible (5-20 par seconde) entre lesquelles se dessinent parfois, lorsque l'amplification est suffisante, de petites ondes plus brèves (*fig. 1 hors texte*).

Dans quelques expériences, l'amplitude et la fréquence des ondes subissent des variations plus ou moins périodiques (*fig. 1 A*). Parfois, au contraire, les ondes conservent au cours de l'expérience une constance de fréquence et d'amplitude remarquable (*fig. 1 B*). Dans l'expérience de la *figure 2 hors texte* on voit la fréquence des pulsations régulières d'un ganglion de Homard changer brusquement après une onde d'amplitude particulièrement grande et se maintenir à cette nouvelle valeur.

Ce mode d'activité ne présente de rapport avec aucun mouvement périodique des appendices, ni avec aucun rythme fonctionnel de l'animal (les pulsations cardiaques ont en effet une fréquence moyenne d'une par seconde, les mouvements respiratoires de 50 à 90 par minute). Ce rythme n'est pas davantage lié à un rôle particulier de certains ganglions, nous l'avons retrouvé avec les mêmes caractéristiques pour tous les neurones de la chaîne ganglionnaire (*fig. 1 hors texte*). Toutefois, les ganglions antérieurs, sus-œsophagiens et sous-œsophagiens, présentent une activité beaucoup plus intense (*fig. 1 C*) caractérisée par une succession d'ondes brèves, très rapprochées. Cependant, ces fluctuations de potentiel de rythme rapide font parfois place au cours de l'expérience, à des pulsations de basse fréquence.

D'autre part, l'activité électrique ganglionnaire n'est pas l'expression d'une excitation continue des neurones par des influx centripètes de même rythme, d'origine proprioceptive. En effet, s'il est vrai que l'isolement brutal d'un ganglion est généralement suivi d'une abolition des ondes, nous avons pu, par des sections successives suffisamment espacées, réduire finalement à deux le

nombre des paires de ganglions sans modifier sensiblement le rythme, ni l'amplitude des pulsations. L'isolement complet d'une de ces deux paires ganglionnaires (3^e paire de ganglions thoraciques) par deux dernières sections (celles des connectifs interganglionnaires, puis celle des nerfs périphériques) a été suivie d'une forte dépression des ondes, mais non de leur abolition.

L'activité électrique des neurones des Invertébrés, étudiée surtout chez les Arthropodes, a aussi été observée dans le ganglion stellaire isolé d'un Mollusque, le Calmar (BRONK, YOUNG et GERARD [134]).

De telles fluctuations de potentiel, sans rapport avec l'accomplissement d'une fonction périodique, se produisant dans des groupes de cellules isolées sont vraisemblablement une manifestation de l'automatisme neuronique et représentent sans doute les pulsations rythmiques synchronisées de nombreux neurones ganglionnaires.

En résumé, l'aptitude au fonctionnement périodique apparaît comme une propriété commune à des groupes variés de cellules nerveuses. Tantôt la rythmicité neuronique résulte d'une stimulation continuellement renouvelée des neurones par l'apport incessant d'influx afférents (décharge rythmique entretenue), tantôt elle fait suite à une brève excitation (« afterdischarge »), tantôt enfin elle se manifeste en dehors de toute stimulation et présente tous les caractères d'une activité autonome spontanée (activité électrique du cortex).

CHAPITRE II

NATURE ET MÉCANISME DU FONCTIONNEMENT RYTHMIQUE DES NEURONES

La généralité de l'existence d'un fonctionnement neuronique périodique étant établie, une question importante se pose, celle de l'origine de la rythmicité ; représente-t-elle la réaction de la cellule nerveuse à l'arrivée d'influx, ou l'activité autonome des neurones ? Dans certains cas, la première origine est indiscutable, mais, souvent aussi, il est permis de penser, ainsi que nous allons le voir, que les variations de potentiel observées représentent les pulsations autogènes de milliers de cellules « battant » en phase.

Cette dernière conception pose un certain nombre de problèmes que nous étudierons ensuite : principaux caractères des ondes neuroniques élémentaires (rythme, durée, signification), mécanisme de leur synchronisation, leur rapport avec les décharges d'influx axoniques.

I. — ORIGINE DE L'ACTIVITÉ RYTHMIQUE DES NEURONES

Les facteurs de production de l'activité périodique des neurones doivent être recherchés, soit à la périphérie dans les influx sensoriels envoyés vers les centres, soit dans les centres eux-mêmes.

1° Rôle des influx sensoriels dans la production de la rythmicité neuronique.

L'importance des influx sensoriels comme facteurs de la rythmicité neuronique est très différente suivant que l'on considère l'activité rythmique entretenue, l'« afterdischarge », ou l'activité spontanée.

a) ACTIVITÉ RYTHMIQUE ENTRETENUE.

Nous avons vu que les décharges médullaires toniques sont constamment entretenues par l'arrivée d'influx centripètes, dont la suppression entraîne irrémédiablement l'arrêt de l'activité neuronique. Celle-ci est donc sous la seule dépendance de facteurs périphériques ; elle résulte de la sommation au niveau de chaque cellule nerveuse des nombreux influx centripètes qui lui arrivent de façon continue. Lorsqu'un seul de ces influx parvient à un neurone médullaire, il est apparemment sans action, on doit cependant admettre qu'il y crée un certain état d'excitation latente qui ne se traduit par aucun phénomène électrique dans les fibres centrifuges. Mais, si au lieu d'un seul influx, c'est une série d'influx successifs assez rapprochés qui arrivent à la cellule nerveuse, la sommation de leurs effets latents élève progressivement le degré d'excitation neuronique et l'amène à la valeur, seuil de production d'un influx centrifuge. Le rythme de cette décharge est évidemment fonction du nombre d'influx qui parviennent au neurone en un temps donné, c'est-à-dire du nombre

de fibres sensibles actives et de la fréquence des influx dans chaque fibre. Les fréquences limites inférieure et supérieure des décharges centrales sont seules des caractéristiques du neurone : la première est en rapport avec la capacité de sommation de la cellule nerveuse (intervalle maxima de sommation des influx centripètes), la deuxième représente l'intervalle minima de deux décharges successives d'un neurone maintenu à un niveau d'excitation élevé par l'arrivée incessante d'influx de grande fréquence, intervalle qui dépend vraisemblablement de la valeur de la période réfractaire neuronique.

L'activité périodique entretenue est donc une conséquence directe de la propriété centrale de sommation d'influx ; mais n'est nullement l'expression d'un fonctionnement rythmique caractéristique du neurone.

Normalement, les motoneurones excités irrégulièrement, les uns après les autres, par les influx d'origine musculotendineuse, fonctionnent indépendamment les uns des autres, l'irrégularité des décharges toniques médullaires résulte uniquement de l'asynchronisme de pulsations élémentaires d'une parfaite régularité ; une volée importante d'influx centripètes atteignant simultanément les neurones actifs peut toutefois provoquer leur décharge synchrone. C'est ainsi que, chez le chat, après une brève percussion du tendon d'un muscle, déterminant un brusque étirement, les courants d'action jusque là dispersés dans le temps se fusionnent en une grande onde ; à cette réaction synchrone des motoneurones faite suite une pause d'une durée moyenne de 40 millisecondes, la « période silencieuse » puis l'activité électrique tonique reprend, parfois même elle est momentanément augmentée. Des origines diverses ont été attribuées à cette mise au repos des motoneurones : origine périphérique (FULTON et PI SÛNER [220], DENNY-BROWN [154-155-156], MATTHEWS [349]), origine centrale (HOFFMANN [273-274], HOFF, BUCY et PI SÛNER [272], MOLDAVER [355]), son déterminisme central semble actuellement bien établi par les recherches de HOFF, BUCY et PI SÛNER [272] et de MOLDAVER [355]. La percussion du tendon d'un muscle, abolit, en effet non seulement les décharges médullaires provoquées par les influx centripètes musculotendineux, mais aussi celles résultant d'excitations réflexes contralatérales (stimulation électrique téтанisante d'un nerf sensitif) qui cheminent dans des voies sensibles tout à fait différentes, l'origine unique-

ment centrale de la « période silencieuse » est par suite dans ce cas absolument indiscutable. La « période silencieuse » est donc vraisemblablement la conséquence directe de la synchronisation des décharges neuroniques. Elle semble d'ailleurs être la manifestation d'une propriété générale des fonctionnements rythmiques ; GASSER [222] a en effet observé un arrêt momentané de l'activité électrique spontanée d'un nerf isolé (nerf phrénique) à la suite de la réponse synchrone des différentes fibres provoquée par un stimulus électrique intense. Ce silence du nerf correspond toujours à une phase d'excitabilité subnormale, GASSER [222]. Peut-être faut-il admettre aussi que, dans le cas des neurones, une période de subnormalité consécutive à une décharge provoquée et prématurée rend pendant un certain temps inefficaces les influx sensoriels qui arrivent de façon continue. La période silencieuse serait un véritable repos compensateur, et sa durée, au moins égale à l'intervalle de deux décharges élémentaires successives en indiquerait l'ordre de grandeur.

D'autre part, normalement, le rythme des décharges neuroniques est sans aucun rapport avec celui des influx afférents dont la fréquence décroît rapidement dans chaque fibre par suite d'un mécanisme d'adaptation des récepteurs sensoriels excités (ADRIAN [2-3], ADRIAN et ZOTTERMANN [27], ADRIAN et BRONK [15], MATTHEWS [348-349]). Ce dernier fait permet de comprendre que, chez la grenouille, le plus léger frôlement de l'extrémité d'un membre a une efficacité réflexogène intense (contraction soutenue de certains muscles), tandis qu'une pression localisée est sans action ; il est en effet probable que, dans le dernier cas, les décharges simultanées des divers récepteurs sensitifs s'éteignent avant d'avoir produit une réaction centrale, celle-ci serait par contre finalement provoquée par les trains successifs d'influx centripètes résultant du frôlement de la peau.

Chez les Mammifères, les décharges toniques prolongées pourraient être expliquées par une alternance dans l'activité et le repos des différents récepteurs musculaires qui, du fait de leur dispersion dans le muscle, sont soumis à des conditions mécaniques variables.

En résumé, les décharges toniques de certaines cellules nerveuses sont la manifestation d'une activité rythmique entretenue par l'arrivée continue d'influx centripètes. La sommation de ces influx au niveau des neurones provoque périodiquement des dé-

charges de rythme relativement lent, parfaitement régulier (10-40 par seconde) dans chaque fibre motrice ; cependant, par suite de l'asynchronisme des décharges des différentes unités actives, la fréquence et l'amplitude des ondes enregistrées dans le nerf ou dans le muscle sont généralement tout à fait irrégulières.

b) « AFTERDISCHARGE ».

Déclenchée par une brève stimulation sensitive, l'émission plus ou moins prolongée d'ondes électriques pendant l'« afterdischarge » n'est par contre pas entretenue par l'arrivée continue d'influx sensoriels. Même quand elle est accompagnée d'une contraction musculaire réflexe, l'« afterdischarge » ne peut être attribuée à une réexcitation des neurones par des influx centripètes musculotendineux (réflexe myotatique). En effet, non seulement l'« afterdischarge » vraie n'est pas abolie après déafférentation du muscle par section des racines spinales dorsales, mais elle est toujours augmentée quelques jours après cette intervention et parfois même dans des proportions considérables, tel est le cas de l'« afterdischarge » qui accompagne le réflexe contralatéral du semi-tendineux chez le crapaud (MOLDAVER [354]). D'autre part, l'hypothèse d'une simple dispersion des influx d'une même volée dans leur trajet central vers les neurones moteurs (SASSA et SHERRINGTON [412], FORBES [212], ECCLES et SHERRINGTON [193]) ne peut pas rendre compte des « afterdischarges » de très longue durée obtenues dans certaines conditions (déafférentation, actions pharmacodynamiques). On doit par suite admettre que l'« afterdischarge » résulte de la création par une brève stimulation d'un certain état d'excitation central prolongé se traduisant par une décharge rythmique des neurones.

c) ACTIVITÉ SPONTANÉE CÉRÉBRALE ET GANGLIONNAIRE.

Enfin, une activité rythmique continue a pu être enregistrée dans différentes masses nerveuses, même après leur complet isolement : ganglions d'Invertébrés (Limule, Dytique, Ecrevisse, Homard), cerveau de Vertébrés à sang froid (Poisson, Batraciens). Cette activité est donc indépendante de l'action des influx sensoriels ; d'autre part, elle n'est pas le résultat d'un fonctionnement anormal provoqué par des lésions ou

par la dessiccation des neurones ; nous avons en effet montré chez l'Ecrevisse que les pulsations du ganglion, isolé progressivement, ne diffèrent de celles du ganglion en place que par leur moindre amplitude. De plus, le rythme des pulsations d'un centre nerveux en place (ganglion d'Ecrevisse, cortex de Mammifères) est toujours perturbé par l'arrivée d'influx sensoriels et au contraire régularisé par leur suppression plus ou moins complète (obscurité, silence). Chez le chat, BREMER [101-102], a montré qu'après destruction d'une partie des voies afférentes corticales par section bulbaire du névraxe (préparation « encéphale isolé ») le cortex présente une activité électrique intense. Une déafférentation plus complète par section mésencéphalique du tronc cérébral (préparation « cerveau isolé ») qui ne laisse subsister que les afférences olfactives et optiques est suivie d'une régularisation encore plus parfaite du rythme des ondes alpha. Enfin, la déafférentation totale d'une région de l'écorce, *area striata*, par section des radiations optiques sous-corticales respectant l'irrigation du cortex optique n'abolit pas l'activité électrique de cette région (BREMER [110]). Ainsi, dans toute la série animale, des agrégats neuroniques isolés, plus ou moins importants, peuvent présenter une activité électrique rythmique, sensiblement identique à celle qu'ils possédaient avant section. Ces groupes de cellules nerveuses trouvent donc en eux-mêmes la source de leur rythmicité.

2° Mécanismes centraux de production de la rythmicité neuronique.

Nous venons de voir que l'action des influx sensoriels ne permet pas d'expliquer l'activité rythmique de la plupart des cellules nerveuses. Deux nouvelles hypothèses ont été invoquées pour rendre compte de cette rythmicité. D'une part, on peut supposer que les neurones sont périodiquement excités par des influx qui chemineraient dans des circuits fermés sans sortir des centres. D'autre part, on peut admettre que les ondes enregistrées résultent de la synchronisation des pulsations autogènes des cellules nerveuses. Comme nous le verrons, de nombreux faits expérimentaux plaident en faveur de cette dernière théorie de l'existence d'un automatisme neuronique, qui rallie actuellement le plus grand nombre des physiologistes.

PREMIÈRE HYPOTHÈSE. — *Activité provoquée par une circulation d'influx dans des circuits fermés.*

Cette théorie a pour base essentielle la complexité structurale des centres nerveux et, en particulier, du cortex des Mammifères. Il existe, en effet, dans la substance grise, outre les corps cellulaires et les multiples fibres de connexion interneuroniques, des axones qui ne quittent pas les centres et de nombreuses collatérales émises par les autres axones, avant de sortir de la substance grise (CAJAL [393], KUBIE [307], LORENTE DE NÒ [332-334-335]). Par suite, l'émission d'un influx par une cellule corticale pourrait être suivie de la mise en circulation d'un nombre considérable d'influx à l'intérieur du cortex. Dans ces conditions cependant, l'activité des centres nerveux serait totalement irrégulière ; or, les centres sont généralement le siège d'ondes lentes périodiques. Pour expliquer cette rythmicité, LORENTE DE NÒ suppose d'une part, que dans les conditions normales les influx ne s'engagent aux synapses que dans certaines voies préférentielles, cheminant ainsi dans des chaînes fermées de neurones ; d'autre part, que dans un certain nombre de circuits parallèles, les neurones voisins sont mis synchroniquement en activité. Un argument important en faveur de cette théorie est apporté par le fait signalé par BREMER [113] que le phénomène du mouvement circulaire d'influx (*circus movement*) dans le tissu cardiaque en fibrillation se traduit par des oscillogrammes très semblables par la forme et la fréquence de leurs ondes à ceux de l'écorce cérébrale.

Une hypothèse de même nature avait été proposée par BISHOP [78] pour rendre compte de la nature des ondes alpha corticales. D'après BISHOP, les ondes alpha du cortex occipital du lapin anesthésié, disparaissent après section des voies optiques thalamo-corticales, ces pulsations auraient donc une origine sous-corticale. BISHOP suppose alors que les fluctuations rythmiques de l'excitabilité qu'il a pu mettre en évidence dans les voies optiques résulteraient en chaque point, du passage périodique d'influx ; ceux-ci chemineraient dans des circuits fermés thalamo-cortico-thalamiques en un temps moyen de 0,2 secondes ; ainsi les neurones corticaux seraient toutes les 0,2 seconde excités par des influx qui provoqueraient une décharge d'ondes alpha.

Toutefois, la base expérimentale de cette dernière théorie a été fortement ébranlée par les recherches de BREMER [110]. Chez le chat, préparation « encéphale isolé », BREMER a en effet observé que la section en éventail des radiations optiques sous-corticales est suivie d'une forte réduction des ondes alpha mais non de leur abolition et, dans tous les cas, elles peuvent être restaurées par la strychnine. Les ondes alpha n'ont donc pas une origine thalamique. D'ailleurs BISHOP lui-même ne considère nullement la circulation d'influx dans des circuits fermés comme l'unique source d'activité rythmique. D'après lui, cette hypothèse ne s'appliquerait même pas à toutes les ondes corticales et le fait que les ondes bêta peuvent être modifiées par une lésion très localisée (piqûre) plaiderait en faveur d'une origine neuronique autogène.

Par suite même de leur structure complexe, les centres nerveux peuvent évidemment être le siège d'une circulation continue d'influx ; cependant, cette conception rend difficilement compte de la grande diversité des rythmes qu'on peut observer dans un même groupe de neurones et de l'identité des rythmes extrêmes dans des agrégats neuroniques très différents. Nous avons en effet noté l'apparition à peu près générale, dans certaines conditions, d'ondes de grande amplitude et de basse fréquence (2-15 par seconde) dans des structures nerveuses de complexité très variée : diverses régions du cortex de Mammifères et des centres nerveux de Vertébrés, ganglion sympathique, ganglion d'Invertébrés parfois réduit à un petit nombre de cellules actives (Limule). Cette interprétation ne permet pas davantage d'expliquer la réapparition de l'activité rythmique des centres quand elle a été supprimée par un facteur pharmacodynamique, comme l'anesthésie profonde.

Par contre, de nombreux faits expérimentaux plaident en faveur de l'hypothèse beaucoup plus simple d'une activité rythmique autonome de la cellule nerveuse, indépendante de toute arrivée d'influx.

DEUXIÈME HYPOTHÈSE. — *Activité cellulaire rythmique autonome.*

La production d'une activité électrique périodique par des groupes de neurones de structure aussi différente que le cortex de Mammifère et le ganglion d'Invertébré (parfois réduit à un très

petit nombre de cellules actives, peut être même une seule) révèle la généralité du phénomène de rythmicité et la constance des caractères de ses manifestations. Ce mode de fonctionnement n'est pas réservé à quelques structures ou appareils spécialisés, l'activité rythmique est une propriété absolument générale de la matière vivante végétale et animale.

La mise en évidence de fluctuations rythmiques de potentiel chez les végétaux est particulièrement intéressante. Les dimensions exceptionnelles (plusieurs centimètres) de certaines cellules végétales (*Valonia*, *Characées*) permettent en effet l'étude de l'activité d'une cellule isolée. OSTERHOUDT et HULL [371] ont les premiers observé l'apparition de pulsations électriques régulièrement espacées dans une cellule de *Nitelle* sous l'influence d'une piqûre ou d'un agent chimique (chloroforme, chlorure de potassium, alcool). Complétant ces résultats par l'étude de l'action du courant constant sur les cellules internodales de *Chara*, AUGER [29] a pu établir un parallélisme fort intéressant entre les réactions rythmiques des tissus végétaux et animaux.

Chez les animaux d'ailleurs, la rythmicité n'est pas réservée aux neurones. Il est possible de la provoquer dans d'autres cellules ; mélanophores des écailles de poisson (VEIL, COMMANDON et de FONBRUNE [450]), fibre musculaire striée (SCHULTZ [418], SCHULTZ et VEIL [419], AUGER et FESSARD [33-35]). Enfin la fibre nerveuse, simple conducteur d'influx, sans activité propre, peut, sous l'influence de facteurs variés, physiques et chimiques, présenter des pulsations périodiques. Dans certains nerfs de Mammifères, en effet, une simple section, ou une petite lésion locale, peut être l'origine d'une décharge électrique (ADRIAN [5]). Sur les nerfs myélinisés l'apparition d'une activité rythmique est inconstante et sa durée reste brève ; par contre, des décharges électriques prolongées peuvent être provoquées avec une extrême facilité sur les nerfs amyéliniques isolés, tels que les nerfs de Crustacés : action d'une section ou de la dessiccation (BARNES [42]), excitations galvaniques (WIERSMA [457]), courant constant (JASPER et MONNIER [288], AUGER et FESSARD [35]), excitations chimiques (AUGER et FESSARD [34], FESSARD [201]).

Des variations périodiques de potentiel peuvent donc apparaître dans un muscle strié, dans une ou un petit nombre de fibres nerveuses isolées, dans une seule cellule végétale. La simplicité de certaines de ces structures élimine l'intervention d'une circulation

d'ondes d'excitation dans la genèse de cette rythmicité, qui représente sans aucun doute une activité autonome. Aucun argument d'ordre expérimental ou théorique n'autorise à attribuer au fonctionnement électrique rythmique des cellules nerveuses une origine différente. La conception d'un automatisme neuronique permet au contraire de rendre compte, comme nous le verrons plus loin, de nombreux faits dont la théorie d'une circulation d'influx ne donne aucune explication : variété des rythmes neuroniques, identité des rythmes extrêmes, action des excitations sensorielles et de l'arrivée d'influx afférents.

II. — DURÉE ET RYTHME DES ONDES NEURONIQUES ÉLÉMENTAIRES

L'activité électrique des divers centres nerveux présente généralement, même dans un groupe restreint de neurones, une grande variété de rythmes ; toutes les transitions semblent exister entre deux fréquences extrêmes : rapide (40 à 60 par seconde) et lente (2 à 15 par seconde). Les stimulations sensorielles intenses font généralement naître des pulsations amples régulières de grande fréquence, au contraire, en l'absence de toute stimulation les ondes neuroniques spontanées deviennent également amples mais acquièrent un rythme lent (2-15 par seconde) d'une parfaite régularité, particulièrement constant à travers toute la série animale. Dans les conditions normales, chez l'animal éveillé et ainsi soumis à de multiples stimulations sensorielles peu intenses, l'activité électrique corticale est, comme nous l'avons déjà vu, formée d'ondes irrégulières en amplitude et fréquence. Toutefois, l'emploi de filtres ne laissant passer que des pulsations d'une fréquence déterminée, a permis à ДРОНОК [165-166-167] de mettre en évidence dans l'électroencéphalogramme irrégulier du lapin éveillé, l'existence de nombreux rythmes pulsatiles (29 à 102 par seconde) d'une régularité parfaite. L'amplitude des ondes, variable suivant le rythme, est alors généralement maxima pour une fréquence voisine de 40 par seconde, et à partir de 50 par seconde elle présente une rapide décroissance. Cependant, dans chaque cas, l'amplitude des pulsations n'est pas uniforme, elle subit des fluctuations périodiques, témoignant vraisemblablement d'une variation cyclique du nombre des neurones actifs et révélant ainsi l'existence dans chaque neurone d'une activité intermittente coupée par des phases de repos.

L'irrégularité de l'activité électrique centrale généralement enregistrée n'est donc qu'apparente, elle résulte en réalité à chaque instant de l'interférence d'ondes d'amplitudes variées et variables d'un moment à l'autre et de fréquences nombreuses mais pour

DРОГОКІ, parfaitement constantes et caractéristiques pour chaque neurone.

Cette diversité des rythmes neuroniques réguliers, parfois observée sur l'oscillogramme total et toujours révélée par un artifice expérimental, pourrait être l'expression de l'existence de pulsations élémentaires de fréquences variées ; mais, on peut aussi supposer que les ondes enregistrées résultent de la fusion apparente d'ondes élémentaires beaucoup plus brèves, très rapprochées. Nous envisagerons successivement ces deux hypothèses.

PREMIÈRE HYPOTHÈSE. — *Les ondes enregistrées résultent d'une juxtaposition d'ondes neuroniques brèves et asynchrones.*

Un certain nombre de faits plaident en faveur de cette hypothèse adoptée par quelques physiologistes :

a) Tout d'abord la durée relativement grande des pulsations neuroniques par rapport aux potentiels d'action des fibres nerveuses autorise une telle conception qui n'est en réalité que la transposition aux centres nerveux de ce qu'on observe dans certains nerfs. Les courants d'action des nerfs sympathiques sont en effet de longue durée ; mais, après dissociation du tronc nerveux en faisceaux de fibres de moins en moins nombreuses, la lenteur des ondes diminue progressivement et celles-ci se réduisent finalement à de brefs « spikes » d'axone caractéristiques (BRONK [128]).

b) D'autre part, certaines ondes lentes neuroniques sont découpées de fines dentelures et semblent résulter de la juxtaposition de pulsations plus brèves. Pour ADRIAN et MATTHEWS [22] les ondes lentes corticales seraient composées d'ondes plus rapides d'une durée voisine de 10 millisecondes (donc à peu près dix fois plus longues que les « spikes » axoniques).

c) Enfin, il est possible de reconstituer graphiquement des ondes lentes, de durée et de rythme variés, à partir des seuls potentiels d'axone rythmiques (BISHOP [78], PROSSER [389]) : d'après BISHOP, il est par suite permis de considérer les ondes neuroniques, en particulier les ondes corticales, comme le résultat d'une sommation spatiale de brefs courants d'action, analogues aux « spikes » d'axone, qui représenteraient la réponse de la cellule nerveuse à l'arrivée périodique d'influx. Pour BISHOP cependant, cette théorie n'est qu'une hypothèse de travail et il admet

aussi que les neurones puissent produire des ondes réactionnelles de durée plus longue. PROSSER par contre, pousse beaucoup plus loin l'analogie entre les ondes neuroniques et les courants d'action axoniques, analogie qui, pour lui, repose sur une base expérimentale. Dans ses recherches sur le système nerveux de l'Ecrevisse, PROSSER a en effet observé des pulsations électriques spontanées, identiques dans les ganglions et dans les fibres nerveuses interganglionnaires ou périphériques. Ces pulsations, dont chacune représente vraisemblablement l'activité d'une seule unité, peuvent être repérées sur les tracés, PROSSER a ainsi pu établir que chaque neurone actif se décharge plus ou moins rythmiquement et asynchroniquement avec les autres.

Ayant ainsi déterminé expérimentalement les caractères de l'activité neuronique, PROSSER montre qu'il est possible de décomposer en éléments rapides toutes les variations de potentiel neuroniques de durée variable enregistrées par différents auteurs (ondes respiratoires des Invertébrés et des Vertébrés, ondes corticales). Les ondes lentes résulteraient ainsi toujours de la juxtaposition de brèves pulsations identiques à des « spikes » d'axone. Le groupement de ces rapides potentiels d'action en séries successives d'ondes lentes serait pour PROSSER la conséquence d'un blocage périodique d'activités élémentaires rythmiques continues par un mécanisme rythmique, encore mal connu, peut être de nature électrotonique. Si chaque neurone se décharge une seule fois pendant la durée d'une onde lente la fréquence enregistrée est celle de l'activité neuronique, mais, d'après les observations faites sur le ganglion d'Ecrevisse, il n'en est le plus souvent pas ainsi, chaque cellule produit généralement des groupes de pulsations rythmiques plus ou moins nombreuses, séparées par des pauses. Les ondes enregistrées dans les centres nerveux ne traduiraient alors ni par leur durée, ni par leur fréquence, les caractères de l'activité neuronique élémentaire.

De nombreuses critiques peuvent être faites à cette théorie de formation des ondes lentes par juxtaposition de pulsations brèves identiques à des potentiels d'axone. L'objection la plus importante porte sur la base expérimentale que lui donne PROSSER : existence chez l'Ecrevisse d'ondes neuroniques brèves identiques à des potentiels d'action axoniques, pulsations qui d'ailleurs, dans les recherches de PROSSER, ne constituent jamais par leur rapprochement d'ondes plus lentes. Or, l'activité ganglionnaire de l'Ecre-

visse en bon état (BONNET [87-88]), se manifeste précisément par de grandes ondes plus ou moins lentes de basse fréquence, tout à fait caractéristiques et très différentes des potentiels d'action qu'on peut simultanément dériver des connectifs interganglionnaires. Il est donc permis de se demander si PROSSER n'a pas enregistré dans les ganglions, une activité anormale ou peut-être simplement les pulsations spontanées des fibres lésées, si facile à provoquer dans les nerfs de Crustacés (FESSARD [201]). Les ondes lentes des cellules nerveuses de l'Ecrevisse ne semblent donc nullement formées par la sommation spatiale de brefs potentiels d'action d'axone.

D'autre part, l'aspect dentelé de certaines ondes lentes n'implique pas nécessairement qu'elles sont constituées par le rapprochement d'éléments rapides. Les travaux d'ADRIAN sur les variations de potentiel d'origine respiratoire [6] et sur les décharges électriques du ganglion optique du Dytique [14], de BARRON et MATTHEWS [45-46], et de BONNET et BREMER [91-92-93] sur les décharges médullaires, mettent bien en évidence la dualité des manifestations de l'activité de la cellule nerveuse ; une décharge d'influx centrifuges se superposant souvent à la phase de décroissance d'une variation négative lente du potentiel neuronique, en découpe la portion descendante de fines dentelures. D'ailleurs, PROSSER lui-même, doit invoquer l'intervention d'un mécanisme rythmique de basse fréquence assurant, par un blocage périodique de l'activité neuronique, le groupement des pulsations rapides en ondes lentes. Par suite, si, dans certains cas, des variations lentes de potentiel peuvent résulter du rapprochement de pulsations brèves, il semble plutôt que, généralement, les ondes rythmiques de durée variable enregistrées dans les centres nerveux caractérisent vraiment par leur durée et leur rythme l'activité neuronique élémentaire.

DEUXIÈME HYPOTHÈSE. — *Les ondes de rythme régulier enregistrées résultent de la synchronisation d'ondes élémentaires de même fréquence et de même durée.*

De nombreux arguments peuvent être fournis à l'appui de cette théorie :

a) De façon à peu près générale, dans toute la série animale,

les neurones plus ou moins complètement soustraits à l'action excitante des influx centripètes présentent des ondes lentes de basse fréquence qui traduisent vraisemblablement l'activité de repos de la cellule nerveuse.

b) Ces ondes, sensiblement, identiques dans des agrégats neuroniques d'importance très différente (cortex de Mammifère et ganglion d'Invertébré), ne subissent pas de changement appréciable de rythme et de durée quand on réduit progressivement en rapprochant les électrodes de dérivation le nombre de cellules dont on dérive les variations de potentiel. C'est ainsi que l'activité électrique enregistrée par les méthodes monopolaire et bipolaire ne présente pas de différence sensible, même quand il s'agit d'électrodes concentriques dont la distance ne dépasse pas 30 à 60 millièmes de millimètres (JASPER [280]). A l'aide de micro-électrodes, de dimensions cellulaires, FORBES, RENSHAW et REMPEL [213-215] ont réussi à capter dans le cortex du poulet et du chat des ondes régulières d'une durée de 100 millisecondes environ. Bien qu'il soit évidemment difficile d'assurer que, même dans ces conditions, on dérive réellement les variations de potentiel d'une seule cellule nerveuse (une surface corticale de 1 millimètre carré, ayant au-dessous d'elle, d'après FULTON [219], au moins 20.000 neurones) on peut du moins admettre que le nombre de neurones dont on enregistre les pulsations est alors considérablement réduit. Le contour parfaitement lisse des ondes ainsi obtenues, leur amplitude uniforme et leur rythme régulier permettent de supposer qu'elles représentent vraiment l'activité périodique soit d'une seule cellule, soit les pulsations synchrones d'un petit groupe d'unités et non les décharges successives et asynchrones de nombreux neurones.

c) Les résultats de FORBES, d'importance capitale quant à la nature des ondes corticales des Vertébrés, ont été confirmés par HEINBECKER [256-257] sur la chaîne nerveuse cardiaque de la Limule. HEINBECKER a en effet enregistré, sur des fragments du ganglion cardiaque de ce Crustacé, des ondes spontanées (de 100 à 250 microvolts), d'une durée moyenne de 25 à 30 millisecondes, sur lesquelles sont généralement superposées des ondes brèves. L'étude histologique des fragments étudiés a permis à HEINBECKER de constater qu'une telle activité caractérise les segments ren-

fermant, à côté de petites cellules multipolaires qui, isolées, ne présentent aucune pulsation électrique, un petit nombre de grosses cellules unipolaires et même parfois une seule. Il est donc permis de penser que l'oscillogramme enregistré est celui d'un seul neurone, chaque onde est la manifestation d'une négativité soutenue de la cellule nerveuse par rapport à ses fibres dans lesquelles se produit alors une décharge de pulsations rythmiques brèves.

Les recherches de FORBES et de ses collaborateurs et celles d'HEINBECKER apportent la preuve décisive de l'existence de variations de potentiel de longue durée dans une seule ou dans un petit nombre de cellules nerveuses. La durée de ces ondes neuroniques élémentaires, bien supérieure à celle des potentiels d'action de fibres nerveuses, est donc du même ordre de grandeur que celle des pulsations enregistrées dans divers agrégats neuroniques. ADRIAN et MATTHEWS [22] ont en effet décrit dans le cortex des Mammifères des ondes de 10 millisecondes. Pour d'autres auteurs, GERARD [227], il existerait dans le cortex trois catégories d'ondes du point de vue rythme et durée, facteurs qui généralement varieraient en sens inverse ; cependant toutes les valeurs intermédiaires pourraient être observées entre les fréquences de 2 et 200 par seconde, et les durées de 2 à 50 millisecondes, les ondes les plus fréquemment observées ayant une durée de 30 à 50 millisecondes.

D'autre part, comme nous l'avons déjà vu, les fréquences pulsatiles de petits groupes de cellules nerveuses sont, dans certaines conditions, les mêmes que celles de masses neuroniques beaucoup plus importantes (ganglions d'Invertébrés et cortex de Mammifères). Pas plus que la durée des ondes, leur rythme régulier n'est modifié quand, par l'emploi d'électrodes de dérivation de plus en plus rapprochée jusqu'à quelques centièmes de millimètre (micro-électrodes) on réduit progressivement le nombre des neurones dont on enregistre l'activité.

L'explication la plus simple et la plus vraisemblable de la nature de ces pulsations électriques dont l'amplitude et la fréquence conservent une constance remarquable ou présentent des fluctuations périodiques est, sans aucun doute, celle qui les attribue à l'activité synchrone de nombreux neurones.

Il est donc permis de penser que, si certaines ondes lentes sont formées par la juxtaposition de brefs potentiels d'action propa-

gés, dans la plupart des cas, grâce à la mise en jeu d'un processus de synchronisation les pulsations rythmiques régulières observées dans des amas de substance grise sont, par leur durée et surtout par leur fréquence, une représentation à peu près fidèle de l'activité électrique de chaque unité en jeu.

III. — SIGNIFICATION DES ONDES NEURONIQUES

Le haut degré de synchronisation des activités neuroniques élémentaires dont témoigne parfois la parfaite régularité des pulsations enregistrées permet d'admettre que la fréquence observée correspond alors sensiblement à celle des ondes élémentaires ; cependant, il est difficile de supposer une synchronisation assez parfaite pour que l'oscillogramme global fournisse une image absolument exacte des pulsations de chaque unité. De plus, certaines déformations peuvent résulter de la méthode de dérivation employée.

Différents auteurs (ROHRACHER [398-399], FRANCK et KOOPMAN [216]) ont tenté de déterminer la forme exacte des grandes ondes alpha corticales, particulièrement amples et régulières chez certains sujets au repos. Une analyse minutieuse, d'après la méthode de FOURIER les a conduits à conclure à la forme sinusoïdale vraie de ces variations de potentiel. Cependant, un certain nombre de faits expérimentaux semblent indiquer qu'en réalité les pulsations neuroniques ne sont pas sinusoïdales ; leur diphasicité fréquente dans les enregistrements en dérivation bipolaire ou monopolaire ordinaire peut résulter soit de leur propagation et de leur passage successif sous chacune des électrodes, soit, plutôt de l'alternance régulière de l'activité de groupes neuroniques distincts sous-jacents aux électrodes de dérivation.

Les recherches déjà décrites faites en dérivation monopolaire vraie ou portant sur les pulsations d'un nombre restreint de cellules nerveuses indiquent, en effet, que l'activité électrique neuronique est alors formée d'ondes lentes monophasiques qui traduisent l'apparition d'une négativité du péricaryon par rapport à l'axone. Tels sont les faits observés sur les ondes respiratoires enregistrées sur les lobes vagues du cerveau isolé de Cyprin (ADRIAN et BUYTENDIJK [18]), les ondes spontanées fournies par une ou deux cellules actives d'un fragment de ganglion cardiaque de Limule (HEINBECKER [257]), les ondes dérivées du cortex à l'aide

de microélectrodes de dimensions cellulaires (JASPER [282], FORBES, RENSHAW et REMPEL [215]).

Par leurs caractéristiques de fluctuations électriques négatives, lentes, monophasiques, ces pulsations spontanées se rapprochent des ondes, plus faciles à étudier, provoquées dans le ganglion cervical supérieur (ECCLES [184]) ou dans la moelle épinière par une brève volée d'influx cellulipètes (GASSER et GRAHAM [223], HUGHES et GASSER [276-277], HUGHES, Mac COUCH et STEWART [278], ECCLES et PRITCHARD [192] UMRATH O. et K. [445-446], BARRON et MATTHEWS [45-46], BONNET et BREMER [91-92-93]). Ces ondes, d'abord observées à la surface de la moelle, peuvent être étudiées avec précision grâce à la méthode de dérivation, introduite et justifiée par BARRON et MATTHEWS, par l'intermédiaire de deux électrodes posées sur une racine médullaire. Chez la Grenouille spinale, nous avons pu, par ce procédé, enregistrer avec une remarquable netteté les fluctuations de potentiel du renflement lombaire qui font suite à l'arrivée d'une volée d'influx centripètes. Des ondes de forme relativement simple, sensiblement identiques, peuvent ainsi être dérivées par les racines antérieures et par les racines postérieures, les premières représentent vraisemblablement les potentiels réactionnels des neurones moteurs de la corne antérieure, les deuxièmes les potentiels des neurones intercalaires de la corne postérieure (BONNET et BREMER) (*fig. 46, 47 hors texte*).

Comme l'ont montré BARRON et MATTHEWS, ces ondes ne se propagent pas dans les fibres nerveuses à la manière d'influx, mais se transmettent électrotoniquement le long des racines spinales sur une longueur qui ne dépasse pas à 1,5 centimètre chez la Grenouille, elles subissent d'ailleurs vraisemblablement aussi une transmission transsynaptique (BONNET et BREMER).

Ces variations de potentiel présentent des caractères qui leur confèrent une signification physiologique évidente : début par une négativité de l'électrode la plus proche du foyer d'activité neuronique, présence à la suite de l'onde négative d'une onde positive beaucoup plus longue, mais de voltage en général beaucoup plus faible, forme générale de l'onde négative très semblable à celle de l'influx nerveux périphérique, mais de durée considérablement plus grande (environ 100 fois) ce qui suggère qu'elle représente un processus réactionnel du même ordre, mais ayant une constante de temps beaucoup plus élevée que l'influx. En

dépît de leur longue durée, ni les variations médullaires lentes de potentiel, ni les pulsations nerveuses spontanées ne peuvent, en effet, être assimilées à des potentiels tardifs d'axone ; elles s'en distinguent en particulier par leur résistance à la strychnine qui exerce sur les premiers une action dépressive importante (HEINBECKER et BARTLEY [258]). L'analogie des caractères des ondes médullaires provoquées et de certaines ondes spontanées autorise à supposer que ces dernières ont la même signification. Si la généralité d'une telle assimilation pouvait être démontrée, il serait permis de penser que les pulsations neuroniques spontanées représentent les fluctuations de potentiels d'éléments de caractéristiques chronologiques élevées (corps cellulaires et dendrites) et qu'elles ne se propagent pas à la manière d'influx mais subissent une conduction électrotonique et sans doute aussi transsynaptique. Quoi qu'il en soit de leur mode de transmission, ces variations de potentiel non propagées sont souvent accompagnées d'émissions d'influx dans les fibres efférentes. L'étude des relations entre les ondes lentes neuroniques et les décharges d'influx axoniques a déjà fait l'objet de diverses recherches dont nous exposerons les principaux résultats, après avoir étudié le mécanisme de synchronisation des pulsations élémentaires.

IV. — SYNCHRONISATION DES DÉCHARGES ÉLÉMENTAIRES

Les fluctuations normales du fonctionnement nerveux rythmique dépendent non seulement des variations de l'activité de chaque neurone, mais du nombre d'unités en action et du degré de synchronisation des décharges élémentaires. Ce dernier processus encore inconnu dans son mécanisme joue vraisemblablement un rôle essentiel dans la production, par des groupes importants de cellules nerveuses, d'ondes rythmiques, amples, régulières, telles que celles que nous avons décrites dans le cortex de l'homme ou de l'animal pendant le repos sensoriel, le sommeil normal ou barbiturique, ou au contraire à la suite d'excitations intenses. Ces divers facteurs provoquent, en effet, une transformation presque instantanée de l'activité électrique irrégulière du sujet éveillé en une série de décharges périodiques d'une parfaite régularité. Cette rapide modification est vraisemblablement le résultat d'une double réaction conduisant d'une part à l'égalisation des fréquences pulsátiles dans la majorité des neurones actifs, d'autre part à la synchronisation proprement dite, c'est-à-dire à la mise en phase des ondes élémentaires. Il est probable que les deux phénomènes sont intimement liés, leur séparation évidemment artificielle, facilite cependant l'étude des mécanismes en jeu, sur la nature desquels nous ne pouvons d'ailleurs émettre que des hypothèses.

1° Egalisation des fréquences de pulsation des neurones actifs.

Une théorie récemment reprise par ДРОНОКІ [162-164-165] attribue la réalisation de l'identité des fréquences pulsátiles de nombreuses cellules nerveuses à la simple suppression de certaines activités, ne laissant subsister que celle de groupes de neurones pulsant avec la même fréquence. ДРОНОКІ admet que

l'activité électrique nerveuse spontanée obéit à la loi du tout ou rien, amplitude et fréquence des ondes seraient caractéristiques de chaque neurone et définiraient ainsi dans les centres nerveux un certain nombre « d'automatismes » de rythmes variés qui, par leur interférence, créeraient une activité d'ensemble totalement irrégulière. L'apparition, sous certaines influences, d'ondes rythmiques régulières résulterait uniquement de l'inhibition de la plupart de ces « automatismes », de l'exaltation de certains autres, ce qui permet à l'un ou à un petit nombre d'entre eux de se manifester avec son rythme propre.

L'existence dans une activité électrique irrégulière de composantes de rythmes variés bien définis est à la base de cette théorie ; mais aucun fait d'observation n'autorise à considérer le rythme des ondes électriques comme une caractéristique neuronique. Il semble plutôt permis d'admettre, avec de nombreux auteurs (ADRIAN [14], JASPER [280], BREMER [111]), que ce rythme est susceptible de varier dans de larges limites et traduit le degré d'excitation du neurone. Suivant cette hypothèse l'établissement d'activités pulsátiles de fréquences, voisines dans la plupart des neurones d'une même région, dépendrait d'un certain nombre de conditions dont la plus importante semble être, d'après ce que nous savons déjà, l'absence de toute stimulation ou, au contraire, l'existence de stimulations intenses. L'examen de ces conditions ne pourra être tenté qu'après l'étude des agents modificateurs de l'activité électrique neuronique et de leur mode d'action, qui fera l'objet d'un autre chapitre.

Quelle que soit la cause de l'égálisation des fréquences pulsátiles de nombreuses cellules nerveuses, des ondes rythmiques régulières en amplitude et fréquence, ne peuvent apparaître qu'autant que la majorité des neurones actifs pulsent « en phase ».

2° Mise en phase des pulsations élémentaires.

La synchronisation des ondes élémentaires est vraisemblablement assurée, par le jeu d'influences réciproques s'exerçant de neurone à neurone par l'intermédiaire d'influx ou de facteurs d'une autre nature. Ces interactions sont considérablement favorisées par la complexité structurale de la substance grise avec les multiples connections synaptiques interneuroniques qui la

constituent. L'hypothèse de l'origine autonome de l'activité nerveuse rythmique et de son indépendance de l'arrivée d'influx est actuellement généralement admise, mais elle n'exclut pas la possibilité d'une intervention dans la synchronisation des ondes, d'influx venus des neurones voisins ou s'irradiant à partir d'un foyer actif, d'un « pacemaker ».

Le rôle synchronisateur d'une volée d'influx sur des pulsations rythmiques a été en effet mis en évidence par GASSER sur le nerf phrénique sectionné en activité électrique spontanée, la synchronisation des décharges est alors suivie d'un repos analogue à la « période silencieuse » observée à la suite de réactions réflexes médullaires synchrones. Un tel mécanisme entre vraisemblablement en jeu dans la production d'ondes amples régulières, dans certaines aires corticales, par des stimulations sensorielles intenses, ou par excitation de la zone homologue contralatérale (MORUZZI [364]). Tel est sans doute aussi le processus de synchronisation des battements des cœurs lymphatiques homolatéraux chez la Grenouille ; les cœurs antérieurs et postérieurs d'un même côté, bien que sous la dépendance de centres moteurs médullaires rythmiques indépendants (BONNET [84]), pulsent en effet normalement de façon synchrone ; mais, ce synchronisme est détruit en même temps que la transmission médullaire d'influx par section transversale de la moelle (PRATT et REID [381]).

Cependant, la transmission synaptique d'influx dans la substance grise, n'est certainement ni le seul, ni le plus important des processus d'interactions neuroniques. Outre leur action au niveau des synapses, les influx circulant dans une fibre nerveuse exercent, en effet, sur les fibres adjacentes, une influence qui se manifeste parfois par la production d'une onde ou d'une série d'ondes (JASPER et MONNIER [289]), ou au moins par une modification de leur excitabilité (GASSER [222], KATZ et SCHMITT [295]). Ce dernier effet peut entraîner la synchronisation d'influx se succédant à intervalle faible dans des fibres adjacentes, par modification puis égalisation des vitesses de conduction (KATZ et SCHMITT [295]). La circulation d'influx dans la substance grise provoque vraisemblablement des phénomènes analogues susceptibles d'exercer un effet important sur le rythme des pulsations spontanées, et sur leur synchronisation.

Cependant, même l'intervention d'influx ne semble pas indispensable à cette synchronisation dont le mécanisme pourrait être

rapproché du processus qui assure la coordination des battements des flagelles d'un amas de spermatozoïdes (LILLIE [320]). Il n'est en effet pas démontré que l'activité électrique des cellules nerveuses soit toujours associée au passage d'influx dans les fibres afférentes et efférentes ; d'autre part, les ondes rythmiques neuroniques elles-mêmes sont très différentes des potentiels d'action propagés de l'axone. Par leur longue durée (10 à 200 millisecondes) elles se rapprochent beaucoup plus des variations négatives lentes qui traduisent la réaction des neurones médullaires à l'arrivée d'une volée d'influx centripètes (GASSER et GRAHAM [223]), ou des cellules nerveuses ganglionnaires à l'action d'influx préganglionnaires (ECCLES [184-186]), ondes profondément différentes des courants d'action des nerfs par leur propagation électrotoniques (BARRON et MATTHEWS [44-45]).

Il est permis de penser qu'en l'absence de toute circulation d'influx, les ondes électriques lentes rythmiques de chaque cellule nerveuse peuvent exercer sur les cellules voisines une action analogue à celle des influx d'une fibre sur les fibres adjacentes. La longue durée des pulsations neuroniques est particulièrement favorable à de telles influences réciproques, d'ailleurs facilitées encore par l'existence de multiples connections interneuroniques. D'après certains auteurs, les fluctuations électriques de la cellule nerveuse seraient sous la dépendance de variations de polarisation. La production de telles modifications dans certains neurones par l'activité de leurs voisins, pourrait ainsi provoquer des pulsations prématurées dans les uns, retardées dans les autres et amener finalement toutes les unités à pulser « en phase ». Un tel résultat ne peut être atteint que si les diverses actions qui convergent vers une même cellule nerveuse tendent à la modifier dans le même sens ou du moins, si certaines d'entre elles, sont d'intensité nettement dominante. Dans ce cas, un petit groupe d'éléments actifs peut rapidement imposer son rythme aux neurones voisins et assurer la mise en phase des pulsations.

La stabilité de l'activité synchrone ainsi produite dépend évidemment de la constance des conditions initiales. Tout facteur susceptible de modifier les pulsations de quelques neurones, perturbant l'équilibre établi entre les influences neuroniques réciproques peut provoquer la désynchronisation des ondes ou être à l'origine de l'apparition d'une nouvelle activité rythmique synchrone.

Quel que soit le mécanisme de la synchronisation, il semble dans tous les cas permis d'admettre qu'elle n'est généralement pas le fait d'un centre initiateur invariable et de penser plutôt que des groupes neuroniques variés peuvent, tour à tour, fonctionner temporairement comme « pacemaker » imposant leur rythme aux neurones voisins par une sorte de processus de recrutement de proche en proche par facilitation.

V. — ONDES NEURONIQUES ET DÉCHARGES D'INFLUX CELLULIFUGES

Aux pulsations rythmiques spontanées de certaines cellules nerveuses sont parfois associés des phénomènes moteurs périphériques. C'est ainsi qu'il existe une relation étroite entre l'activité du centre respiratoire et les contractions rythmées des muscles respiratoires. De même, la longue « afterdischarge » qui prolonge souvent la réaction des centres moteurs à une brève stimulation directe ou réflexe, se manifeste également par la contraction soutenue de certains muscles. Enfin, chez les Mammifères, les états convulsifs (crise d'épilepsie, convulsions provoquées par strychnisation ou par faradisation du cortex) sont associés à des décharges électriques corticales également convulsives (KORNMULLER [303], ADRIAN [12], ECTORS [195], BREMER [112], MORUZZI [363], GIBBS, DAVIS et LENNOX [238], FOERSTER et ALTEMBURGER [211], JASPER et ANDREWS [284]).

Dans tous les cas précédents, les pulsations neuroniques spontanées ou provoquées sont donc accompagnées de la libération dans les fibres efférentes, de volées d'influx qui vont produire à la périphérie une réaction motrice. Toutefois, il s'agit alors, soit de l'activité de cellules nerveuses comme celles du centre respiratoire adaptées à l'accomplissement d'une fonction rythmique, soit de réactions pathologiques, soit de réponses neuroniques à des stimulations centripètes. Par contre, dans les conditions normales de repos, les ondes rythmiques parfois de très grande amplitude (ondes alpha) que l'on peut enregistrer sur toute la surface du cortex ne sont apparemment en rapport avec aucune réaction périphérique. Une étude comparative, chez l'homme, des rythmes de l'activité électrique neuronique et du tremblement physiologique normal a pourtant permis d'établir un rapprochement entre les deux phénomènes (JASPER). L'analyse des potentiels d'action musculaire au cours du tremblement a, en effet, révélé l'existence de deux fréquences dominantes (20 à 30 par seconde et 8-10 par seconde) qui, d'après JASPER [280], correspondraient

au rythme des ondes de la région précentrale. Cependant, comme le fait remarquer BREMER [113], ce parallélisme qui pourrait résulter d'une simple coïncidence ne peut fournir un argument décisif en faveur de l'association aux ondes neuroniques de décharges d'influx dans les fibres efférentes.

L'enregistrement simultané des ondes corticales et des potentiels d'influx de la substance blanche qui, théoriquement devrait donner la solution de ce problème, est pratiquement impossible par suite de la complexité structurale du cerveau. Des électrodes complètement isolées sauf à leur extrémité, enfoncées dans la substance blanche immédiatement sous-jacente au cortex dérivent, en effet, encore uniquement les pulsations corticales, toujours de grand voltage. Dans les zones plus profondes, une amplification suffisante, permet d'enregistrer des potentiels d'action axoniques, mais ceux-ci provenant de fibres issues de différentes régions du cortex sont sans aucun rapport avec l'oscillogramme cortical observé. Les essais de démonstration indirecte de l'existence de décharges d'influx associées aux ondes corticales spontanées n'ont d'ailleurs par été plus démonstratifs ; sur la préparation « encéphale isolé » de chat, BREMER [112] a vainement essayé de mettre en évidence une relation entre le tonus d'un muscle l'orbiculaire des paupières, enregistré à l'aide d'un myographe très sensible et l'activité électrique spontanée de la région motrice palpébrale. Quelle que soit la fréquence, le voltage, parfois élevé et le groupement des pulsations corticales, celles-ci ne sont jamais accompagnées de fluctuations du tonus palpébral. Cependant, dans certaines expériences, apparaît de temps en temps une grande onde spontanée à laquelle correspond une brève contraction de l'orbiculaire palpébral. Pour différentes raisons, BREMER n'attribue pas une signification physiologique définitive aux résultats négatifs de ces expériences. En effet, chez le chat également, l'application de strychnine sur le cortex moteur mis à nu fait apparaître de grandes ondes, parfois accompagnées de mouvements des membres ; or, l'action motrice de ces pulsations strychniques de l'*area centralis*, dépend non seulement de l'amplitude des ondes, mais de leur fréquence et de leur nombre dans chaque décharge, c'est-à-dire sans doute « du nombre d'influx simultanés de chaque volée corticifuge, de la fréquence et du nombre des volées successives » (BREMER [112]).

Un fait analogue a été observé par MORUZZI [364] dans le cas

des grandes ondes corticales provoquées, chez le chat, par faradisation de l'aire masticatrice. Dans un même enregistrement, tandis que les pulsations isolées ou séparées par un intervalle trop grand (plus de 50 à 100 millisecondes) sont sans effet moteur ou n'ont qu'un effet moteur faible, des groupes d'ondes rapprochés sont suivis d'un mouvement masticateur de grande amplitude. Une sommation des volées successives d'influx venues du cortex semble donc nécessaire pour mettre en action les neurones bulbo-protubérantiels. L'effet moteur des ondes corticales dépendrait donc à la fois des caractères des ondes elles-mêmes (fréquence, amplitude) et de l'excitabilité des centres sous-corticaux. Par suite, l'absence d'effet moteur des ondes spontanées d'une région motrice du cortex ne permet pas de conclure à l'absence de décharges d'influx dans les fibres efférentes ; elle peut être uniquement la conséquence d'un blocage au niveau des synapses sous-corticales des influx corticifuges, trop peu nombreux ou trop espacés.

Des recherches récentes fort intéressantes d'ADRIAN et MORUZZI [23-24] viennent à l'appui de cette hypothèse. Ces auteurs ont réussi à capter les influx déchargés par le cortex moteur du chat (gyrus sigmoïde) dans les fibres du faisceau pyramidal. Ils ont ainsi observé que, dans l'état de relâchement musculaire le plus complet, les cellules pyramidales du cortex moteur libèrent de façon continue des groupes d'influx dont le rythme, même dans une seule fibre, correspond toujours exactement à celui des ondes corticales. Ces influx normalement infraliminaire pour les motoneurones bulbospinaux deviennent moteurs sous l'action de certains facteurs (stimulations sensorielles, drogues convulsivantes) qui provoquent une accélération du rythme cortical et une augmentation simultanée de la fréquence des groupes d'influx et des influx dans chaque groupe. Les décharges corticales d'influx ne sont donc supraliminaires pour les motoneurones médullaires que lorsqu'elles atteignent un certain seuil d'efficacité caractérisé par la fréquence des influx dans chaque unité et sans doute aussi par le nombre d'unités en action.

L'existence d'une relation entre ondes neuroniques et décharges d'influx peut également être déduite de certains résultats expérimentaux obtenus sur le cervelet de Mammifère et sur les ganglions d'Invertébrés. Dow [161] a, en effet, noté un parallélisme constant entre l'intensité de l'activité électrique, toujours de fré-

quence élevée, du cervelet et son activité fonctionnelle tonorégulatrice, étudiée sur un muscle extenseur.

Enfin, les ganglions nerveux des Invertébrés de structure relativement simple ont aussi fourni dans ce domaine des résultats intéressants qui suggèrent fortement la liaison possible de décharges d'influx cellulifuges aux ondes spontanées neuroniques. Chez le Homard, nous avons en effet observé qu'aux pulsations de basse fréquence d'un ganglion sont associées dans les nerfs et les connectifs qui en émanent des oscillations électriques très brèves ayant les caractères d'influx (*fig. 3 hors texte*) ; celles-ci n'intéressent parfois qu'un très petit nombre de fibres ainsi qu'en témoignent dans certains tracés (*fig. 3 A*) leur espacement et leur égalité d'amplitude ; enfin, quand un ganglion est sans activité électrique, le nerf correspondant n'est traversé par aucune onde.

Les enregistrements successifs ou simultanés des activités électriques du nerf et du ganglion, effectués dans quatre expériences sur le Homard, ne nous ont pas permis d'établir de relation simple entre la fréquence des pulsations neuroniques et celle des décharges d'influx. Toutefois, dans deux expériences, les fréquences des pulsations neuroniques et des décharges d'influx (celles-ci représentant vraisemblablement un très petit nombre d'unités actives ou même une seule unité) ont paru présenter un rapport simple. Ce rapport était de 1-2 dans l'expérience de la figure 3 A, de 3-2 dans celle de la figure 3 C. Ce rapport numérique ne semble pouvoir s'expliquer que par l'hypothèse de l'existence d'un synapse entre la cellule nerveuse pulsant et la fibre parcourue par les influx. Il rappelle le fait signalé par MORUZZI [361] de l'existence d'un rapport numérique simple entre la fréquence des pulsations de l'écorce masticatrice du lapin et celle des mouvements rythmiques de mastication dans des décharges d'influx moteurs. Le tracé de la figure 3 B montre également que, dans le cas d'influx très nombreux, sans rythme régulier apparent, la fréquence totale de cette décharge continue enregistrée sur un connectif interganglionnaire de Homard, est proportionnelle à celle des pulsations régulières rythmiques de l'agrégat de cellules nerveuses ganglionnaires.

Une telle correspondance a été bien établie sur la préparation isolée, ganglion optique et œil du Dytique, par ADRIAN [14], qui a montré que toute excitation lumineuse de l'œil provoque

une accélération des pulsations neuroniques et une augmentation de la décharge d'influx dans le nerf optique. De plus, quand un stimulus intense fait apparaître des ondes ganglionnaires amples et régulières, les décharges d'influx dans le nerf se produisent rythmiquement lorsque la négativité du ganglion par rapport au nerf est voisine de son maximum.

Ces diverses observations suggèrent fortement l'existence d'une relation entre ondes lentes neuroniques et influx cellulifuges ; elles ne permettent cependant pas d'établir que l'activité nerveuse spontanée est nécessairement associée à une émission d'influx. L'intensification de cette dernière sous l'influence d'une stimulation sensitive permet de supposer que dans certaines conditions de repos la décharge d'influx dans chaque fibre toujours fortement diminuée pourrait disparaître entièrement. Cependant, une telle dissociation entre ondes neuroniques et influx centrifuges n'a expérimentalement été observée que dans des conditions physiologiques défavorables ; dans le cas du cortex moteur, elle peut en particulier être temporairement provoquée par anémie cérébrale (ADRIAN et MORUZZI [24]).

L'examen du mécanisme de cette production d'influx, considérablement accrue par certaines excitations, ne pourra être tenté qu'après l'étude de l'action de différents stimuli sur l'activité électrique neuronique, qui fera l'objet de la deuxième partie de ce travail.

*
* *

De l'ensemble des faits précédemment rapportés, nous pouvons conclure à la généralité de l'aptitude au fonctionnement rythmique de la cellule nerveuse. Parfois provoquée par l'arrivée d'influx sensoriels, la rythmicité est souvent la manifestation d'une activité autonome du neurone. Il est permis de penser que les ondes régulières enregistrées résultent de la synchronisation de nombreuses pulsations élémentaires de même rythme. Ces pulsations de durée beaucoup plus grande que les courants d'action axoniques, semblent pouvoir être rapprochées des ondes réactionnelles lentes des neurones médullaires à l'arrivée d'une brève volée d'influx centripètes, variations qui traduisent une négativité du corps cellulaire par rapport à l'axone.

DEUXIÈME PARTIE

LES MODIFICATIONS
DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE RYTHMIQUE
DE LA CELLULE NERVEUSE

Nous avons, dans ce qui précède, mis en évidence l'existence d'une propriété fondamentale de la cellule nerveuse, l'aptitude au fonctionnement périodique. Les pulsations électriques des neurones ne constituent pas un phénomène accessoire, elles paraissent, au contraire, être à la base d'importantes réactions centrales : facilitation, transmission interneuronique, émission d'influx ; un rapport étroit semble exister entre l'intensité des variations de potentiel de certaines régions des centres et la nature de réactions périphériques correspondantes.

Dans les conditions normales, l'activité électrique de la cellule nerveuse est constamment sous la dépendance de deux catégories de facteurs physiologiques que nous étudierons successivement dans un premier chapitre :

1° Facteurs nerveux constitués par les influx que les divers récepteurs sensoriels envoient continuellement vers les centres ; auxquels il faut ajouter, dans le cas de neurones cérébraux, certaines actions centrales de nature subjective, attention, surprise, peur...

2° Facteurs circulatoires et humoraux créés par les variations de la circulation ou de la composition chimique et physico-chimique du milieu intérieur qui irrigue les centres.

Ces facteurs constituent le stimulus physiologique qui, à chaque instant, vient avertir les cellules nerveuses des besoins de l'organisme, des actes à effectuer ou de réactions de défense à mettre en jeu. Le mécanisme des modifications ainsi provoquées de l'activité électrique des neurones est évidemment fort complexe ; nous essaierons d'en simplifier l'analyse par l'étude, dans un deuxième chapitre, de l'action d'agents artificiels mais plus maniables, d'ordre physique, chimique et pharmacodynamique.

CHAPITRE PREMIER

MODIFICATIONS DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DES NEURONES PAR CERTAINS AGENTS PHYSIOLOGIQUES

I. — ACTION DES FACTEURS NERVEUX D'ORIGINE SUBJECTIVE OU SENSORIELLE

La régularité des pulsations neuroniques est d'autant plus parfaite que les influx d'origine sensorielle qui parviennent aux centres sont moins nombreux. Les rythmes alpha les plus beaux s'observent chez l'animal dont le cortex a été partiellement déafférenté (préparations « encéphale et cerveau isolés » de chat) et chez l'homme à l'état de repos sensoriel, placé à l'obscurité dans une chambre silencieuse.

Les premières recherches de BERGER, confirmées par de nombreux auteurs, ont révélé qu'un brusque éclaircissement ou tout autre stimulation imprévue provoque un effacement momentané des ondes alpha occipitales, « réaction d'arrêt », et leur remplacement par des ondes bêta rapides et de faible amplitude. Toutefois, la réaction d'arrêt est de nature complexe, la part dans sa production du seul stimulus sensoriel est difficile à déterminer, le facteur attention, en particulier, semble jouer un rôle de première importance ainsi que l'ont bien montré les recherches d'ADRIAN et MATTHEWS [21] et de DURUP et FESSARD [172-173].

L'observation de sujets en état d'hypnose est particulièrement intéressante à cet égard (LOOMIS, HARVEY et HOBART [328], MARNESCO, SAGER et KREINDLER [343]), aucune réaction au stimulus

lumineux ne se produit pendant une cécité suggérée, au contraire, la suggestion d'illumination suffit à provoquer la réaction d' « arrêt » des ondes occipitales. D'autre part, le procédé de dérivation transcrânienne employé chez l'homme permet seulement l'enregistrement de phénomènes d'ensemble qui pourraient ne représenter que la répercussion à distance de réactions locales peut être totalement différentes. C'est précisément ce que montrèrent les premières recherches faites sur le cortex mis à nu de l'animal anesthésié (BARTLEY et BISHOP [53], KORNMULLER [299-305]).

Avant d'étudier l'action vraie des diverses stimulations sensorielles, nous rappellerons brièvement les principaux effets des facteurs de nature subjective.

1° Excitations de nature subjective.

Chez l'homme et chez l'animal éveillé, des facteurs de nature purement subjective peuvent modifier profondément l'activité rythmique corticale ; tel est le cas de l'attention sensorielle volontaire ou spontanée, et de la surprise. Les recherches de DURUP et FESSARD [173] sont particulièrement intéressantes à cet égard ; un sujet les yeux fermés, chez qui les ondes alpha occipitales sont parfaitement régulières peut, à volonté, les supprimer ou les provoquer à nouveau en dirigeant son attention alternativement du côté visuel, et du côté auditif, les conditions extérieures restant les mêmes. Des observations de même nature ont pu être faites au cours de l'hypnose, la cécité suggérée assure la régularité des ondes occipitales (LOOMIS, HARVEY et HOBART [328]) et au contraire la suggestion d'illumination dans l'obscurité les fait disparaître (LOOMIS, HARVEY et HOBART [327], MARINESCO, SAGER et KREINDLER [343]). Bien plus, la réaction « d'arrêt » des ondes alpha, si régulièrement provoquée chez l'homme par une brusque illumination, ne se produit pas si le sujet se désintéresse de ce qui se passe dans son champ visuel et oriente son attention vers des stimuli auditifs faibles et monotones tel que le tic tac d'une montre.

La facteur attention semble donc jouer, chez l'homme, un rôle capital dans l'abolition des ondes alpha de la région occi-

pitale par les excitations sensorielles ; l'action des stimulations visuelles est favorisée par l'attention visuelle, déprimée par l'attention auditive, fait vraisemblablement en rapport avec la situation de l'aire visuelle dans la région occipitale (DURUP et FESSARD [172]).

Des faits de même nature ont d'ailleurs également été observés par ECTORS [195] sur l'animal ; chez le lapin éveillé, l'intensité et la durée des modifications de l'oscillogramme cortical, sous l'influence de stimulations olfactives semblent dépendre beaucoup moins de la concentration de la substance odorante et de la durée d'application que de l'intérêt plus ou moins soutenu de l'animal, qui se manifeste par un flairer attentif. Chez l'animal éveillé, comme chez l'homme, les réactions émotives, surprise, peur, douleur, peuvent déclencher aussi une abolition plus ou moins complète des ondes alpha. Tous les chercheurs ont d'ailleurs noté l'influence du caractère brusque et inattendu de la stimulation sur l'intensité de la réaction « d'arrêt ».

L'effacement des ondes alpha peut être provoqué aussi par des facteurs d'origine centrale, tels que l'accomplissement d'un travail intellectuel difficile, un calcul mental compliqué par exemple ; une lecture facile est par contre sans action. BERGER avait d'ailleurs déjà mis en évidence dans ses premières recherches l'influence du relâchement mental du sujet sur la régularité des pulsations occipitales.

A ces agents de modification du rythme occipital, il convient sans doute d'ajouter des facteurs d'origine organique (tel le besoin d'élimination observé par REINBERGER et JASPER [395] chez le chat, « cat box effect », dont l'action s'exerce vraisemblablement par un double mécanisme : intervention des réactions subjectives et stimulation du système nerveux végétatif agissant sur les centres soit par voie nerveuse soit par voie humorale (libération d'un médiateur chimique).

Chez l'homme, la réaction d'« arrêt » des ondes alpha est donc toujours le résultat de la mise en jeu simultanée de phénomènes complexes à la fois subjectifs et objectifs sans qu'il soit possible d'attribuer à l'un d'entre eux un rôle prépondérant. Les fluctuations de l'intensité de ces divers facteurs rendent vraisemblablement compte des modifications parallèles du degré d'excitation cérébrale et de la régularité de l'oscillogramme. Ce dernier peut, en effet, présenter tous les aspects intermédiaires entre la

réaction d'arrêt typique (série de petites ondes de grande fréquence) de la phase d'excitation cérébrale intense, et la succession continue d'ondes alpha de rythme lent parfaitement régulier observée chez l'homme au repos sensoriel et mental. Une telle régularité caractérise en particulier le sommeil naturel profond chez l'homme (BERGER [65], ADRIAN et YAMAGIVA [26]) et chez l'animal (ECTORS [195], BREMER [101-104-109], JASPER [280-282]). Les ondes alpha, dont l'amplitude est parfois diminuée, se groupent généralement alors en trains périodiques séparées par des pauses d'autant plus longues que le sommeil est plus profond. Parfois même les pulsations deviennent très rares et seules quelques ondes lentes très espacées apparaissent de temps en temps (ADRIAN et YAMAGIVA [26], LOOMIS, HARVEY et HOBART [326-327-330-331], DAVIS H. et DAVIS P.-A. [151], DAVIS, DAVIS, LOOMIS, HARVEY et HOBART [152]).

L'identité des manifestations oculaires et oscillographiques provoquées chez l'animal (chat) par le sommeil et par la suppression de la plupart des influx sensitifs réalisée par section mésentécephalique (« cerveau isolé ») ont conduit BREMER [109] à émettre l'hypothèse d'une déafférentation corticale dans le déterminisme du sommeil normal.

Les recherches expérimentales faites jusqu'ici ne permettent pas de préciser les modalités d'action des facteurs subjectifs sur l'électroencéphalogramme. Fort importants en eux-mêmes, du point de vue psychologique, ils n'ont d'intérêt dans l'étude physiologique beaucoup plus générale de l'activité électrique corticale qu'autant qu'ils doivent être pris en considération dans l'interprétation des diverses réactions sensorielles de la cellule nerveuse.

2° Excitations sensorielles.

L'enregistrement direct des fluctuations de potentiel du cortex mis à nu de l'animal a permis d'établir que les différentes excitations sensorielles provoquent des réactions électriques plus ou moins complexes, essentiellement localisées dans certaines voies sous-corticales et dans les aires de projection corticale correspondantes. La méthode oscillographique a ainsi permis de confirmer l'existence et de fixer les limites des localisations cérébrales, déter-

minées jusqu'ici de façon imparfaite par l'observation des réactions périphériques après excitation électrique directe du cortex ou, au contraire, par l'examen des déficits sensoriels et moteurs consécutifs à des ablations localisées. Un premier ensemble de résultats intéressants a été fourni dans ce domaine par l'étude oscillographique du cortex de l'animal anesthésié ; cependant, comme nous le verrons au cours de ce travail, les anesthésiques modifient plus ou moins profondément l'activité électrique du cortex et ses réactions aux stimuli sensoriels. Des différences apparaissent suivant le narcotique employé, particulièrement en ce qui concerne la sensibilité à un même excitant et l'allure véritable, plus ou moins complexe de la réponse. Il était donc indispensable de se rapprocher le plus possible de la physiologie normale et d'étudier les réactions des neurones non soumis à un hypnotique.

Comme nous l'avons déjà signalé, l'emploi d'un animal particulièrement placide, le lapin, a permis à ECTORS d'expérimenter après dissipation complète de l'anesthésie. Chez un Mammifère plus évolué, le chat, BREMER a effectué, par sa technique de « l'encéphale isolé » de fort intéressantes expériences sur l'animal éveillé. Cette préparation réalisée par section bulbaire basse permet, en effet, l'observation des réponses du cortex cérébral aux stimulations visuelles, acoustiques, vestibulaires et cutanéomusculaires (trijumeau).

L'étude des réactions électriques corticales aux stimulations sensorielles et de leurs modifications par différents agents a ainsi ouvert un champ nouveau d'investigations, du plus haut intérêt quant au fonctionnement du cortex cérébral et à la physiologie des sensations.

a) EXCITATIONS LUMINEUSES.

Chez l'animal à cortex mis à nu, l'illumination ou la brusque mise à l'obscurité de l'œil se manifeste dans la région corticale de projection des fibres optiques (*area striata*) au début et à la fin du stimulus par deux réactions très semblables, classiquement appelées effet « on » et effet « off », caractérisées par l'apparition d'ondes plus ou moins nombreuses, de grande amplitude. Ces réponses, comme celles produites par excitation électrique du

nerf optique, sont rigoureusement localisées dans le cortex occipital à l'*area striata* (FISCHER [207], KORNMULLER [299-305], BARTLEY [46-47-51-52], BISHOP [78], BARTLEY et BISHOP [53-54], BISHOP et BARTLEY [79-80], BISHOP et O'LEARY [82], WANG [453-454], BREMER [107], GERARD, MARSHALL et SAUL [230], CLAES [142]). La plupart des recherches ont été effectuées chez l'animal anesthésié ou curarisé. Dans ces conditions, la réaction à une stimulation lumineuse est relativement simple, les différents auteurs la décrivent généralement sous forme d'une pulsation, monophasique positive (KORNMULLER [299], WANG [453-454]) ou diphasique (BARTLEY [51]) à laquelle font souvent suite une ou plusieurs ondes. Après une série d'éclairages brefs successifs de la rétine, FISCHER [206-207] observe aussi dans l'*area striata* du lapin, du chat et du chien curarisé la production d'ondes caractérisées par une phase positive rapide, souvent double, suivie d'une négativité importante du cortex visuel.

Chez le chat sans narcose (préparation « encéphale isolé ») les observations de BREMER [107], complétées par les recherches de CLAES [142] montrent qu'en l'absence d'anesthésie les réponses corticales sont beaucoup plus complexes et présentent un caractère répétitif plus accentué. Comme chez le chat anesthésié, ces réactions se produisent uniquement au commencement et à la fin de la stimulation lumineuse, tandis que, pendant toute la période d'illumination, l'activité reste normale. Les effets « on » et « off », très semblables entre eux, sont constitués par un groupe d'ondes rapides (généralement 4 ou 5) de grande amplitude (jusqu'à 7 ou 8 fois celle des pulsations spontanées). Cette première phase de la réponse est suivie par une décharge de potentiels d'amplitude plus faible mais de fréquence beaucoup supérieure à celle de l'activité spontanée (60 à 70 oscillations par seconde) ; l'ensemble, de durée variable, peut atteindre 2 à 3 secondes. L'effet « off » se distingue parfois de l'effet « on » par son allure plus simple et sa durée moindre et surtout par son inconstance et sa plus grande sensibilité à la fatigue, il disparaît toujours le premier après une série de stimulations. Des réponses sensiblement superposables apparaissent simultanément dans les deux *area striata* bien que la stimulation porte sur un seul œil (CLAES) de plus elles sont en général nettement amplifiées par adaptation de l'œil à l'obscurité.

En résumé, d'après les observations de BREMER [107] et de CLAES [142] chez le chat, d'ADRIAN [11] chez le singe, il semble que la production et la cessation d'un stimulus lumineux déterminent dans le cortex visuel un double effet : 1° une brève décharge répétitive ; 2° une intensification de l'automatisme rythmique des neurones qu'on peut vraisemblablement rattacher au phénomène d' « afterdischarge ».

Chez l'homme, des réponses corticales limitées au début et à la fin d'une excitation lumineuse ont aussi été signalées par LAUGIER et LIBERSON [312], dans la région occipitale. Dans cette aire elles se manifestent, comme toujours, par une « réaction d'arrêt » typique, mais qui, au cours d'une stimulation visuelle prolongée, disparaît progressivement ; après une phase d'effacement plus ou moins complet, les ondes alpha reparaissent et, dans certains cas, reprennent rapidement leur amplitude primitive.

Des effets « on » et « off » typiques, avec amplification et accélération des ondes, ont d'ailleurs été récemment observés par JASPER et CRUSHANK [286-287], par dérivation transcrânienne des potentiels corticaux humains, mais seulement pour une position unique et bien déterminée des électrodes à la surface du crâne.

Si, au lieu d'une seule illumination de l'œil, on effectue une série de brefs éclaircissements successifs « flicker », ou, si on porte sur le nerf optique des excitations électriques répétées (BARTLEY et BISHOP [53]) les réponses corticales ne suivent généralement pas de façon parfaite, au moins au début, le rythme des stimuli ; certains sont inefficaces, d'autres provoquent des réactions réduites. FISCHER [205-206] et KORNMEYER [305] attribuent l'irrégularité et l'inconstance des réponses, à des variations de l'excitabilité des neurones corticaux, augmentée ou diminuée par des processus de facilitation ou de fatigue. Pour BISHOP [78], ce phénomène serait, avant tout, la conséquence de fluctuations rythmiques de l'excitabilité de l'ensemble des voies optiques sous-corticales, résultant d'une circulation continue d'influx dans un circuit fermé, thalamus-cortex-thalamus, en temps de 0.2 seconde. L'action facilitante de ces influx au niveau des synapses corticales serait indispensable au passage des influx optiques centripètes et à leur arrivée aux neurones corticaux. En réalité, des stimuli, d'une fréquence de 20 à 30 par seconde et même davantage, peuvent, dans certains cas, provoquer des réponses corticales succes-

sives de même rythme, donc d'intervalle bien inférieur à 0,2 seconde ; il est toutefois possible que ces réponses successives résultent d'un asynchronisme de l'activité des différentes fibres et d'une alternance des réponses neuroniques corticales (BARTLEY [51-52]). Au cours d'excitations optiques répétées, différents auteurs ont en effet enregistré dans la région occipitale de l'homme (dérivation transcranienne) des réponses électriques de même rythme que les stimuli, jusqu'à 20-25 par seconde (ADRIAN et MATTHEWS [21], DURUP et FESSARD [172-173]), et même 55 à 60 par seconde (JASPER [281]), intervalle très voisin du seuil de fusion des sensations optiques pour l'intensité employée. Cependant, dans ce cas, l'amplitude des réponses s'affaiblit nettement, tandis que leur fréquence augmente, le nombre de neurones actifs dans chaque réaction diminue donc parallèlement, ce qui semble prouver l'existence de réponses alternantes dans différents groupes de neurones et confirmer l'hypothèse de BARTLEY du rythme faible des réactions neuroniques élémentaires.

Le mode de réponse si spécial du cortex optique aux stimulations lumineuses n'est pas particulier aux voies optiques complexes des Mammifères, nous avons observé des réactions de même type, effets « on » et « off », dans les structures vraisemblablement plus simples qui constituent le système nerveux des Crustacés (Ecrevisse, Homard). Chez ces animaux, l'éclairement de l'œil est suivi d'une décharge d'influx qui se transmet en s'affaiblissant le long de la chaîne ganglionnaire, très nette dans la région antérieure elle est absente dans les connectifs abdominaux. Ces effets déjà observés par PROSSER [385] se traduiraient, d'après cet auteur, par une simple accélération de la fréquence des ondes spontanées, cependant chez des animaux en bon état, nous avons obtenu des résultats tout différents. Les réponses neuroniques à l'éclairement de l'œil que nous avons étudiées dans les ganglions thoraciques de l'Ecrevisse, sont en effet généralement réduites, par suite d'un phénomène d'accommodation, à deux réactions sensiblement identiques, au début et à la fin du stimulus lumineux, effet « on » et effet « off », tous deux constitués par des groupes d'ondes serrées de grande amplitude (*fig. 4 A B C hors texte*). Ces pulsations sont parfois accompagnées d'une décharge d'influx moteurs se traduisant par des mouvements des pattes locomotrices ; l'apparition de phénomènes moteurs identiques dans les pattes de l'animal intact, au début et à la fin de

l'excitation lumineuse (WELSCH [455]) confirme la réalité et le caractère physiologique normal de réactions électriques ganglionnaires que nous avons enregistrées.

Chez les Crustacés la réponse neuronique au stimulus lumineux présente donc les mêmes caractères que chez les Mammifères, une différence profonde apparaît toutefois chez les premiers par l'absence de localisation de la réaction. Ce fait est en accord avec les résultats de PERKINS [378] chez les Vertébrés. L'étude des modifications électriques corticales par les excitations sensorielles, chez différents animaux (grenouille, serpent, pigeon, rat...) a en effet permis à cet auteur de constater que, moins un animal est évolué, plus grande est l'aire corticale qui réagit à la stimulation et plus homogène est la réponse.

Facteurs de modification du rythme, les excitations lumineuses en sont parfois aussi des agents de production ainsi que cela a été mis en évidence chez différents Invertébrés. Chez le Dytique, les ondes de basse fréquence du ganglion optique isolé n'apparaissent généralement que 3 ou 4 heures après la mise à l'obscurité de la préparation, mais il est toujours possible de les faire apparaître beaucoup plus tôt par quelques excitations lumineuses intenses (ADRIAN [14]) ; chez l'Ecrevisse, nous avons obtenu un résultat analogue dans certains ganglions thoraciques peu actifs. Les pulsations rythmiques ainsi créées acquièrent progressivement leur fréquence caractéristique et peuvent se succéder régulièrement pendant plusieurs heures. Chez une Ecrevisse à potentiels ganglionnaires fortement déprimés nous avons réussi à produire un réveil durable de l'automatisme par quelques excitations lumineuses intenses. Une seule illumination de l'œil s'était montrée inefficace, mais la succession rapide de quelques stimuli, sans effet immédiat, parvint à faire naître un rythme lent, qui s'établit progressivement et se poursuit avec une parfaite régularité pendant plus d'une heure chez l'animal maintenu à l'obscurité (*fig. 4 D E hors texte*).

b) EXCITATIONS ACOUSTIQUES.

L'enregistrement de l'activité électrique de la partie antérieure de la circonvolution ectosylvienne du chat permet de mettre en évidence, à la suite d'une brève stimulation acoustique (son bref)

L'apparition d'une grande onde se détachant sur un fonds d'activité spontanée continue. Cette réaction se produit uniquement dans une région limitée de l'aire temporale, chez le chat, exactement la partie antéro-médiane de la circonvolution ectosylvienne KORN MULLER [300-301-305], BREMER [107], DAVIS [149-150]), zone correspondant à celle dont l'excitation produit des mouvements d'orientation de l'oreille (BREMER). Par contre, dans d'autres régions, parfois même très éloignées de l'aire acoustique, la stimulation sonore peut provoquer une dépression plus ou moins prolongée des ondes lentes, réaction « d'arrêt » identique à celle observée dans l'encéphalogramme humaine (BREMER [114-115]). Chez l'animal anesthésié, la réponse à un son bref est plus ou moins simple suivant la nature du narcotique (FISCHER [205], GERARD, MARSHALL et SAUL [230], DAVIS [149], KORN MULLER [305], GOZZANO [247]), elle consiste généralement en une grande onde d'une durée moyenne de 10 millisecondes (DAVIS [149]). En l'absence d'anesthésie, ainsi que l'a montré BREMER [107], chez le chat (préparation « encéphale isolé ») les réponses acoustiques sont plus complexes. Leur étude analytique est particulièrement favorisée par un état de demi-sommeil qui déprime légèrement l'activité spontanée ; celle-ci, très intense chez l'animal bien éveillé, masque en effet, en partie, les réactions acoustiques. Sur cette préparation, la stimulation sonore d'une oreille (bref claquement) provoque une réponse corticale bilatérale qui comporte deux éléments nettement distincts (BREMER [107]) (*fig. 25 et 30 hors texte*) :

1° Une grande onde parfois dédoublée qui se produit avec une latence de 8 à 10 millisecondes ;

2° Une « afterdischarge » formée de pulsations rythmiques plus amples et plus fréquentes que les ondes spontanées (BREMER [107]).

A une série de claquements successifs produits par une sorte de crécelle mue par un mécanisme d'horlogerie correspond un nombre égal de ces réponses sensiblement identiques entre elles, toutefois, dans certains cas, un phénomène de facilitation se manifeste par une augmentation progressive de l'« afterdischarge » après quelques excitations (*fig. 25 B C hors texte*) ; parfois au contraire, une dépression de l'« afterdischarge » révèle la fatigue des neurones actifs (*fig. 19 A hors texte*).

La réaction a un stimulus sonore continu, tel un coup de

sifflet, présente des caractères tout à fait différents, elle apparaît sous forme d'une accélération plus ou moins prononcée de l'activité corticale, elle persiste pendant toute la durée de l'excitation et lui survit pendant un temps qui peut varier depuis une fraction de seconde, à plusieurs secondes suivant l'état de l'animal. Cette accélération des pulsations par un coup de sifflet peut masquer complètement les grandes ondes réactionnelles à des claquements répétés ; ce fait permet de comprendre que ces dernières soient également peu nettes quand l'activité spontanée est très intense.

Dans le cas d'excitation sonore prolongée, comme un coup de sifflet, seul un stimulus à début brusque provoque au commencement de la réponse une grande onde initiale plus ou moins distincte, effet « on ». La cessation brusque du stimulus produit souvent aussi un effet « off » caractérisé par une grande onde suivie parfois d'une intensification fugace de l'activité spontanée (BREMER [115]). Si la stimulation est maintenue pendant plusieurs secondes, la réaction disparaît plus ou moins complètement et l'activité revient à son état initial de repos. Lorsque, par suite d'un phénomène de fatigue, la réponse a un son continu d'une hauteur déterminée est devenue indistincte, un brusque changement de fréquence de son fait réapparaître une réponse comparable à celle d'un animal non fatigué, comme si de nouveaux éléments entraient en jeu (BREMER [115]) cependant aucune localisation tonale n'a pu être faite dans l'aire acoustique.

Tandis que l'onde initiale de la réponse corticale à l'excitation sonore est strictement localisée à l'aire acoustique, l'« afterdischarge » peut être observée dans les régions voisines, parfois même sur toute l'étendue de l'hémisphère découvert, elle apparaît ainsi comme un phénomène susceptible de s'irradier au delà de son point d'origine. L'« afterdischarge » présente donc des caractères particuliers, différents de ceux de l'onde acoustique initiale, nous verrons d'ailleurs que cette dualité des réactions est confirmée par l'effet d'agents variés qui peuvent renforcer ou déprimer électivement un seul des éléments de la réponse. Ce fait permet d'expliquer la divergence des résultats des différents auteurs sur les réactions de l'aire acoustique chez l'animal anesthésié ; tandis que la grande réponse initiale a été régulièrement signalée, souvent l'« afterdischarge » n'a pas été observée.

Les recherches de BREMER [107] sur les réactions acoustiques

chez le chat éveillé lui ont de plus permis de constater que l'allure des réactions acoustiques ne semble dépendre que des qualités physiques du stimulus et nullement de ses caractères acquis. Il n'existe, en effet, aucune différence entre les réponses à un son bref quelconque et à un appel de la voix qui cependant provoque des réactions d'intérêt (mouvements des yeux, orientation des oreilles).

c) EXCITATIONS OLFACTIVES ET GUSTATIVES.

Les excitations olfactives (introduction de substances odorantes dans les narines) et gustatives (badigeonnage de la langue avec différentes substances à saveur caractéristique) sont généralement suivies chez le lapin de réponses électriques corticales, localisées, les premières dans le bulbe olfactif, les deuxièmes dans le lobe de l'hippocampe (HASAMA [254-255]). Les réactions olfactives se traduisent par l'apparition de grandes ondes rythmiques, effets « on » et « off » très nets au début et à la fin de l'excitation ; les stimuli gustatifs par contre, provoquent une réponse plus durable qui se prolonge en s'affaiblissant très progressivement pendant toute la durée de l'excitation. D'après HASAMA, les caractères de la réponse, enregistrée au galvanomètre à corde, chez le lapin non anesthésié, sont indépendants de la nature de la substance stimulante mais, l'amplitude des ondes produites serait à peu près proportionnelle au logarithme de la concentration de la solution. Toutefois, chez le lapin également non anesthésié, peut être en meilleur état, à en juger par l'activité électrique spontanée plus intense du cortex, ECTORS [195] a enregistré à l'oscillographe de Dubois, diverses modalités de réactions suivant l'intensité du stimulus. Cet auteur observe de façon constante une disparition des grandes ondes alpha et leur remplacement par des ondes rapides moins amples ; mais, sous l'influence d'une excitation intense, la fréquence et surtout l'amplitude de ces pulsations s'accroissent considérablement, en même temps que la réaction tend à s'irradier dans les zones voisines d'abord inactives. La réponse initiale par contre est toujours nettement localisée dans une aire corticale gustative qui coïncide avec celle déterminée, par une autre méthode, par BREMER dans la zone masticatrice et sensitivo-motrice buccale. Dans cette même région, ECTORS [195]

a observé aussi des réactions aux excitations olfactives, ce qui fournit une très intéressante démonstration oscillographique de la synergie bien connue des activités sensorielles olfactives et gustatives.

d) EXCITATIONS PROPRIOCEPTIVES ET TACTILES.

Des réponses électriques corticales aux stimulations tactiles et proprioceptives ont été décrites par de nombreux auteurs. C'est ainsi que chez le chien, le chat et le lapin, les réflexes tendineux sont accompagnés de l'apparition d'ondes rythmiques en diverses régions du cortex (zones auditive, visuelle et sensitivo-motrice). Cette réaction, caractérisée par sa latence (9 à 11 millisecondes) supérieure à celle de la contraction réflexe d'origine spinale (6 à 8 millisecondes), résulte vraisemblablement d'une stimulation corticale par des influx proprioceptifs (TRAVIS et HERREN [443-444]). Des réponses corticales non localisées, à la suite d'excitations réflexes, ont aussi été décrites par BARTLEY [50]. Cependant, d'autres auteurs (GOZZANO [247], GERARD, MARSHALL et SAUL [229], ECTORS [195]) ont pu déterminer dans le cortex des aires nettement délimitées, de réaction aux stimulations proprioceptives et tactiles. Chez le lapin non anesthésié, les réponses aux excitations tactiles, thermiques et douloureuses ont leur foyer dans la zone corticale correspondant à la région somatique excitée ; mais, si le stimulus est intense, la réaction tend à s'irradier au loin à partir de cette zone (ECTORS [195]). Ces faits permettent de penser que les divergences des résultats expérimentaux peuvent sans doute être expliquées par des différences d'intensité des stimuli employés d'une part et de réceptivité des neurones corticaux mis en jeu, d'autre part.

La réalité de cette interprétation est confirmée par les observations de MARSHALL, WOOLSLEY et BARD [346-347]. Ces auteurs employant des stimuli tactiles et proprioceptifs invariables observent en effet que la localisation des réactions corticales aux stimulations tactiles et proprioceptives n'est possible que chez l'animal profondément anesthésié au dial, or, toute narcose profonde déprime la sensibilité des neurones corticaux. En même temps d'ailleurs, la narcose au dial produit une diminution de l'aptitude

des neurones au fonctionnement rythmique et prévient ainsi l'irradiation de la réponse très facile chez l'animal normal.

Comme les autres excitations sensorielles, les stimulations proprioceptives et tactiles sont, chez les Invertébrés aussi, accompagnées de modifications de l'activité spontanée des neurones ganglionnaires. Chez l'Ecrevisse, la flexion d'une patte ou son frôlement à l'aide d'une baguette de verre provoquent dans les ganglions correspondants l'apparition de grandes ondes de rythme rapide. Ces réponses ne sont pas limitées à un ganglion, elles se propagent en s'affaiblissant le long de la chaîne nerveuse. Cependant, cette propagation ne se fait pas indifféremment dans toutes les directions mais, pour chaque région sensitive, dans des zones centrales nombreuses, mais bien déterminées, qui sont précisément celles pour lesquelles l'histologie a révélé l'existence de relations nerveuses avec la zone périphérique excitée (PROSSER [386-388]).

e) EXCITATIONS LABYRINTHIQUES.

La plupart des influx sensitifs participant à la régulation de l'équilibre sont d'origine labyrinthique. Bien que les voies vestibulo-cérébrales ne puissent être tracées avec certitude au delà du cerveau moyen, de nombreuses observations expérimentales et cliniques permettent de supposer que ces influx sont conduits jusqu'au cortex ; ainsi, après strychnisation locale du cortex moteur, SPIEGEL [434-435] a pu provoquer chez le chat curarisé de véritables crises épileptiformes par des excitations labyrinthiques auparavant sans action convulsivante. L'étude de l'activité électrique du cerveau, au moyen du galvanomètre à corde, a permis à ce même auteur l'observation directe des réponses corticales à la stimulation du labyrinthe. Des nécessités techniques l'ont cependant contraint à n'enregistrer les réactions qu'après la fin de l'excitation ; dans ces conditions, à la suite d'une série de mouvements de rotation, apparaissent des groupes d'ondes, séparés par des pauses de quelques dixièmes de secondes, dans la région dorsale du gyrus ectosylvien et la partie postérieure du gyrus suprasylvien, ainsi que dans les lobes frontal et pariétal.

La production de telles réactions corticales par stimulation du labyrinthe constitue un argument important en faveur de l'existence d'une aire corticale de projection des voies sensitives labyrinthiques ; cependant, sa situation exacte ne saurait être déduite des expériences de SPIEGEL. Il est, en effet, permis de penser que les neurones corticaux réagissent aux excitations labyrinthiques comme aux autres stimulations sensorielles par une double réponse. La première réaction, à peu près immédiate, est toujours strictement localisée à l'intérieur d'une zone corticale nettement délimitée, la seconde par contre plus tardive, la seule étudiée par SPIEGEL, est une véritable « afterdischarge » qui s'irradie souvent dans les aires corticales voisines.

De tels faits viennent précisément d'être mis en évidence par les récentes recherches oscillographiques de GEREBTZOFF [232-233] sur le chat non anesthésié, préparation « encéphale isolé ». La stimulation labyrinthique par rotation de l'animal provoque dans toutes les régions corticales une augmentation de fréquence et d'amplitude et une régularisation des ondes spontanées, caractères très semblables à ceux de la réponse de l'aire acoustique à un stimulus sonore continu. La réaction s'affaiblit plus ou moins rapidement au cours d'une stimulation prolongée et réapparaît avec les mêmes caractères à l'arrêt de la rotation. Cet effet post-rotatoire est lui-même fréquemment suivi d'une dépression très marquée de l'activité corticale spontanée, indice d'un épuisement postréactionnel des neurones cérébraux. Ce phénomène de fatigue est toujours localisé à l'angle postérieur de la circonvolution suprasylvienne qui est aussi la zone de réaction vestibulaire maxima. Ces résultats, joints à ceux d'expériences de section, conduisent GEREBTZOFF à considérer cette région comme le foyer vestibulaire cortical.

De l'ensemble des faits que nous venons d'exposer, on peut conclure que des stimulations sensorielles variées, d'intensité convenable, et à début brusque, provoquent, dans certaines régions des centres nerveux, une réponse électrique caractéristique. La zone de réaction, relativement étendue chez les Invertébrés, est d'autant plus réduite qu'on s'adresse à des animaux plus évolués (PERKINS [378]) ; chez les Mammifères, elle est très nette-

ment délimitée et correspond à l'aire cytoarchitectonique de projection des récepteurs sensoriels excités. Dans cette région, la réponse est constituée chez le sujet non anesthésié, par une grande onde primaire suivie d'une « afterdischarge » rythmique plus ou moins importante résultant de l'accélération, la régularisation et l'amplification des pulsations spontanées.

Cette réaction des cellules nerveuses corticales et ganglionnaires est aussi, comme nous l'avons déjà vu, celle de certains neurones médullaires à l'arrivée d'une brève volée d'influx réflexogènes ; particulièrement nette chez les Batraciens spinaux, elle se traduit à la périphérie par une secousse musculaire initiale suivie d'une contraction secondaire plus ou moins prolongée. La répétition des stimuli suivant un rythme convenable, relativement lent, provoque, par mise en jeu d'un processus de facilitation, un accroissement progressif de la réponse rythmique des neurones tant dans la moelle des Batraciens (fig. 5) que dans le cortex des Mammifères (*fig. 25 B et C hors texte*).

Par contre, dans les régions corticales voisines de la zone excitée, on peut alors enregistrer un effacement momentané des ondes alpha et leur remplacement par des ondes de moindre amplitude et de plus grande fréquence (BREMER [115]), c'est la réaction d'« arrêt » observée pour la première fois par BERGER sur le cortex occipital de l'homme soumis à une brusque illumination. Cette réaction est d'ailleurs elle-même généralement limitée aux neurones voisins de l'aire corticale sensorielle mise en jeu. C'est ainsi que l'effacement des ondes alpha du cortex occipital est produit de façon particulièrement constante par les stimuli lumineux (DURUP et FESSARD [173]), or, l'aire visuelle (*area striata*) fait précisément partie de la région occipitale ; par contre, les excitations lumineuses ne provoquent généralement aucune modification des ondes alpha temporales (LAUGIER et LIBERSON [312]).

Cette réaction d'effacement des ondes alpha résulte vraisemblablement d'un ébranlement des neurones de proche en proche, par un mécanisme tout différent de la conduction, par les voies physiologiques normales, d'influx sensoriels qui, au contraire, provoquent des réponses synchrones dans la plupart des neurones de l'aire corticale correspondante. Cette hypothèse d'un mécanisme de propagation mettant en jeu de nombreux synapses est confirmée par la grande valeur du temps de latence de la réaction « d'arrêt » occipitale, chez l'homme 0,15 seconde environ pour

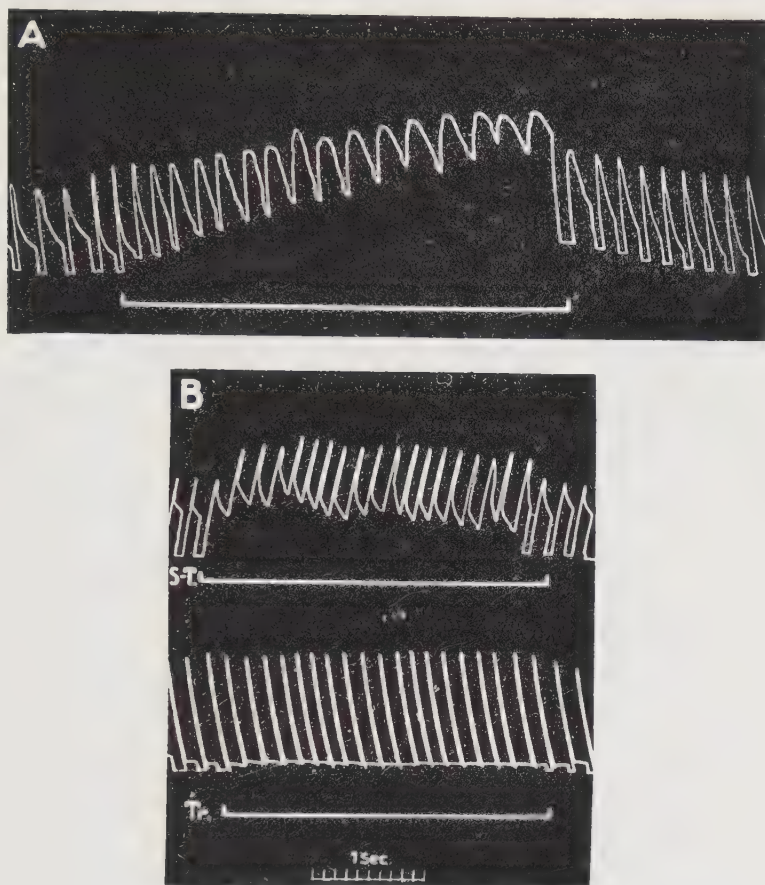


FIG. 5. — A. — Contractions réflexes du muscle semi-tendineux d'un crapaud spinal provoquées par la sommation de deux brefs chocs de rupture d'une bobine d'induction (intervalle des deux stimuli : 7 millisecondes). Excitation réflexogène appliquée sur le bout central du nerf sciatique homolatéral par deux électrodes d'argent chloruré (électrode de Lapicque). En dehors du signal (trait blanc horizontal) les excitations sont faites toutes les minutes et le cylindre inscripteur est arrêté entre deux contractions réflexes successives. Le trait blanc horizontal marque une période de répétition rapide des stimulations réflexogènes, pendant laquelle le cylindre tourne de façon continue.

B. — Même expérience sur un autre animal avec enregistrement simultané des contractions réflexes des muscles semi-tendineux S. T. (muscle « tonique ») et triceps Tr. (muscle « cinétique »). Noter le contraste des deux myogrammes.

Temps en secondes au bas du tracé B.

les stimulations visuelles, jusqu'à 0,4 seconde pour les stimulations auditives (DURUP et FESSARD [171]) alors que ce temps n'est que de 0,03 à 0,04 seconde pour la réaction à la stimulation visuelle de l'*area striata* mise à nue chez l'animal (FISCHER [207], BARTLEY [49-50]) et de 0,08 à 0,1 seconde pour la réponse de l'aire acoustique à un son bref (BREMER [107]).

La réaction d'« arrêt » peut, sans doute, être rapprochée de l'abolition des pulsations rythmiques de basse fréquence par les stimuli sensoriels, d'intensité modérée, mise nettement en évidence par ADRIAN [14] chez le Dytique et par ECTORS [195] chez le lapin. Chez les Vertébrés, comme chez les Invertébrés (Dytique, Ecrevisse), les excitations périphériques faibles qui, constamment donnent naissance à des influx centripètes suffisent, en effet, à altérer la régularité des ondes. La suppression au moins partielle de ces stimuli, telle la mise à l'obscurité et au silence du sujet (*fig. 4 B C hors texte*) ou mieux, la déafférentation plus ou moins complète du cortex, préparations « encéphale isolé » et « cerveau isolé » de BREMER [101-102] pour le chat, permet de produire une régularisation durable du rythme de la décharge.

Cependant, quand les excitations sont intenses (PERKINS [378]) ou répétées, ou encore quand les neurones sont particulièrement excitables, la réponse première, onde initiale, reste toujours strictement localisée, mais l'« afterdischarge » tend à s'irradier vers des régions parfois très éloignées de la zone normale de réaction. Des neurones lointains peuvent alors aussi être fortement stimulés et leurs pulsations spontanées sont intensifiées tant en amplitude qu'en fréquence. Chez l'homme, un phénomène de même nature explique sans doute l'observation de GIBBS, DAVIS et LENNOX [238] d'un renforcement fréquent des ondes occipitales sous l'influence d'une stimulation auditive. Dans le cas d'excitations lumineuses répétées « flicker », d'intensité et de fréquence convenables, des décharges de même rythme que les stimuli ont aussi pu être enregistrées chez l'homme dans toute la région occipitale (ADRIAN et MATTHEWS [21], DURUP et FESSARD [172], JASPER [282]). De même, LOOMIS, HARVEY et HOBART [329-331] rapportent le cas d'un sujet endormi, chez qui des stimuli acoustiques, insuffisants pour réveiller le dormeur, provoquent dans la région occipitale une décharge, de courte durée, d'ondes rythmiques régulières. Parfois, cependant, cette intensification de l'activité électrique neuronique peut se prolonger fort long-

temps après la fin de l'excitation, comme l'ont établi les travaux d'ADRIAN [14] chez le Dytique, et nos propres recherches chez l'Ecrevisse (*fig. 4 D E hors texte*). Dans ce cas, le stimulus joue vraiment le rôle de facteur de production de l'activité rythmique. Les observations de BREMER [110] chez le chat, après déafférentation de plus en plus complète d'une zone du cerveau, lui ont d'ailleurs permis de conclure à la nécessité d'un minimum de stimulation sensorielle dans l'entretien de l'automatisme rythmique du cortex. Ainsi, bien que la rythmicité électrique neuro-nique soit essentiellement autogénique, la fréquence et la régularité des fluctuations de potentiel de la cellule nerveuse, dépendent à tout instant des influx centripètes qui l'atteignent : nécessité d'un minimum d'excitation sensorielle, destruction de tout rythme par les stimulations peu intenses, création d'un rythme rapide par des excitations plus fortes.

II. — ACTION DE FACTEURS CIRCULATOIRES ET HUMORAUX

Les cellules nerveuses sont généralement très sensibles aux modifications chimiques du milieu qui les baigne, cependant, on ne peut considérer les centres nerveux comme un ensemble homogène d'éléments identiques, il existe dans cette masse, des variétés nombreuses de cellules qui présentent des différences importantes dans leur sensibilité aux divers agents (telle l'extrême sensibilité de certains centres bulbaires aux variations du taux de gaz carbonique ou de glucose sanguin). Par suite, toute généralisation à l'ensemble des cellules nerveuses, des réactions à divers stimuli observées dans une région limitée ne doit-elle être envisagée que du seul point de vue qualitatif.

1° Action d'un ralentissement ou d'un arrêt momentané de la circulation.

Une irrigation normale est indispensable à l'entretien d'une bonne activité électrique des neurones. Celle-ci est en effet toujours faible quand, à la suite d'une hémorragie plus ou moins importante le cortex est peu coloré ; la ligature d'une artère superficielle provoque aussi une diminution progressive des pulsations électriques de la zone privée de circulation et, en quelques minutes, leur disparition complète. Chez les Mammifères (lapin) on peut enregistrer des ondes normales sur des portions partiellement isolées du cortex, mais à la condition de respecter l'intégrité des vaisseaux irriguant cette région (BARTLEY et BISHOP [54]).

La chute de la pression sanguine produite par excitation faradique du nerf pneumogastrique (BREMER [102]) ou l'arrêt de la circulation cérébrale par pincement des carotides (BREMER [102], SIMPSON et DERBYSHIRE [431], SUGAR et GERARD [438]) sont accom-

pagnés d'un affaiblissement intense, parfois d'une abolition presque immédiate (20 secondes) des ondes corticales qui repa-
raissent rapidement, 30 secondes environ après relâchement des
artères. Au cours d'une compression prolongée, une restauration
partielle se produit d'ailleurs, parallèlement à une disparition
de la pâleur du cortex, par intervention des suppléances des
vertébrales et des réflexes hypertenseurs sino-carotidiens.

L'extinction des ondes corticales par compression des carotides
coïncide avec une phase d'hyperexcitabilité médullaire caracté-
risée par des mouvements convulsifs d'extension des pattes posté-
rieures et des contractions cloniques des pattes antérieures, phé-
nomènes qui disparaissent avec le retour de l'activité corticale.

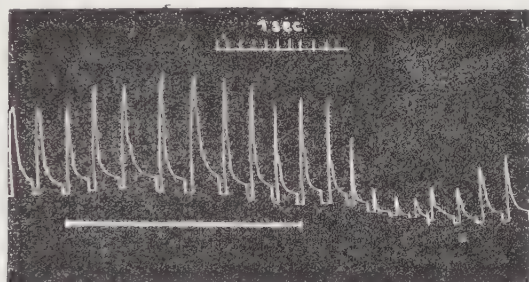


FIG. 6. — Contractions réflexes du muscle semi-tendineux provoquées
chez une grenouille spinale, par la sommation de deux brefs
choes de rupture d'une bobine d'induction (intervalle des stimuli :
7 millisecondes) appliqués sur le bout central du sciatique homo-
latéral (électrode de Lapicque). Stimulations réflexogènes faites
toutes les deux minutes, cylindre inscripteur arrêté entre deux con-
tractions réflexes. Le trait horizontal blanc signale une période
d'occlusion des deux crosses aortiques.

Temps en secondes en haut du tracé.

Des résultats analogues ont été mis en évidence sur le fœtus
de cobaye (JASPÉR, BRIDGMAN et CARMICHAEL [285]), l'arrêt total
de la circulation par ligature du cordon ombilical produit une
rapide disparition des potentiels corticaux bien que l'activité
réflexe persiste ou soit même exagérée.

Nous avons également observé une hyperréflexivité médullaire
chez la grenouille spinale au cours de l'arrêt circulatoire réalisé
par pincement des deux crosses de l'aorte. L'enregistrement du

réflexe homolatéral d'un muscle tonique nous a permis de mettre en évidence, dans ces conditions, un accroissement progressif de l'amplitude et une augmentation de l'« afterdischarge » révélant une exagération de l'aptitude au fonctionnement rythmique. A cette phase d'activité réflexe exagérée, d'une durée moyenne d'une dizaine de minutes, fait suite une période de dépression de plus en plus intense qui apparaît même quand la circulation est rétablie après une courte période d'arrêt ; dans ce cas, ce n'est que très progressivement que l'activité reprend ses caractères normaux initiaux (fig. 6).

De ces premières observations, nous pouvons conclure que l'arrêt circulatoire, agent de dépression de l'activité électrique spontanée des neurones corticaux provoque une exagération de la réponse isolée ou rythmique aux stimulations sensorielles, des cellules nerveuses médullaires. Il ne s'agit vraisemblablement là que de différences de sensibilité des neurones aux modifications du milieu qui les baigne par épuisement de principes indispensables et accumulations de produits de déchets. Parmi eux, nous étudierons d'abord les deux éléments essentiels dont le sang est le véhicule normal : oxygène et gaz carbonique.

2° Action de l'anoxémie.

Au cours de l'étude des potentiels électriques ganglionnaires des Crustacés, nous avons eu l'occasion d'insister sur la nécessité absolue de placer les animaux dans un bain constamment oxygéné pour pouvoir observer une activité neuronique durable.

Les cellules nerveuses des Mammifères ne sont pas moins sensibles à la diminution de la teneur du sang en oxygène. Une anoxémie de quelques secondes suffit pour abolir l'activité électrique corticale.

Ainsi que l'ont montré BREMER et THOMAS [125], la préparation « encéphale isolé » du chat (section bulbaire) qui permet d'éliminer les complications dues à l'emploi d'un anesthésique se prête tout particulièrement à cette étude (fig. 7 hors texte). La privation d'oxygène peut être facilement réalisée par arrêt de la respiration artificielle ; celui-ci entraîne de rapides modifica-

tions de l'encéphalogramme. Déjà au bout de 10 à 15 secondes, les ondes, qui auparavant se succédaient rapidement, se groupent en trains périodiques, séparés par des pauses, tandis que l'animal rentre dans un état de somnolence plus ou moins profonde ; les séries de décharges corticales s'espacent ensuite de plus en plus, l'amplitude des ondes diminue et au bout d'un temps à peu près constant de 40 à 50 secondes, toute activité électrique a disparu. Cette abolition coïncide avec les premiers symptômes d'asphyxie (mydriase, convulsions, hérissément des poils) et, de même que lors de l'arrêt de la circulation cérébrale, le repos électrique complet du cortex forme un contraste frappant avec l'excitation médullaire exagérée qui se traduit alors par des mouvements convulsifs des membres. Le rétablissement immédiat de la respiration artificielle est suivi en moins d'une minute de la restauration de l'activité corticale qui, passant par les différentes phases qui ont précédé son extinction, retrouve rapidement ses caractères primitifs et, parfois même, présente pendant un certain temps une intensité accrue.

L'identité de ces résultats avec ceux fournis par l'inhalation d'azote pur permet de conclure que c'est aussi à la privation d'oxygène qu'il faut attribuer les modifications de l'encéphalogramme après arrêt de la respiration (BREMER et THOMAS [125]).

Les neurones cérébelleux du chat sont beaucoup moins sensibles à l'asphyxie (Dow [161]) dont l'action est souvent limitée à la première phase de synchronisation des pulsations en ondes de plus grande amplitude.

Chez l'homme, au cours de l'apnée volontaire, GERARD [226-227] signale une augmentation des rythmes alpha et bêta qui traduit vraisemblablement, les effets immédiats de l'anoxémie, plus ou moins troublés, d'ailleurs, par des perturbations d'origine psychiques ou sensibles.

Chez l'animal, le tableau général des effets de l'anoxémie n'est pas sensiblement différent après anesthésie. Toutefois, la résistance des neurones corticaux à l'asphyxie, exprimée par le temps qui s'écoule entre l'arrêt de la respiration artificielle et l'abolition des pulsations électriques est généralement modifié par les narcotiques. Le dial a une action particulièrement nette et constante, le temps d'asphyxie moyen normal, de 40 à 50 secondes de la préparation « encéphale isolé » (chat), atteint 60 à 80 secondes après injection intraveineuse d'une dose anesthésique

de dial (4 cg. par kg) dont l'action se manifeste sur l'encéphalogramme par l'apparition de groupes périodiques d'ondes lentes séparés par des pauses.

Avec l'éther, les résultats sont moins constants et semblent surtout dépendre de la profondeur de l'anesthésie, parfois même on observe une diminution de la résistance à l'asphyxie ; ces résultats doivent être rapprochés de ceux obtenus par BINET et STRUMZA [75-76] sur la résistance à l'asphyxie du centre respiratoire des chiens, au cours de la narcose au chloralose, l'arrêt des mouvements respiratoires se produit alors toujours plus rapidement, chez l'animal profondément anesthésié.

L'accroissement de la résistance à l'anoxémie par le dial ne semble pas résulter d'une action spécifique de ce corps sur les cellules nerveuses mais plutôt d'une modification de leur activité électrique sans doute liée à un blocage de la plupart des influx afférents et à un mode nouveau de fonctionnement qui paraît être réalisé avec un minimum d'énergie aérobie oxydative. Nous avons en effet observé aussi une augmentation du temps d'asphyxie sous l'influence d'un facteur purement physique, le froid (produit par application d'un sac de glace pilée pendant 1 à 3 minutes sur le cortex), or, dans ce cas aussi, les pulsations électriques s'espacent et se groupent en trains périodiques avant de subir une dépression plus importante (*fig. 11 hors texte*). Par contre, au cours de l'activité intense réalisée par badigeonnage du cortex avec une solution de strychnine à 1 %, le temps d'asphyxie est généralement légèrement diminué, il l'est beaucoup plus nettement si l'on soumet les cellules corticales à l'action d'influx afférents répétés (série de claquements brefs) dont le rythme rapide détermine celui des grandes pulsations strychniques de l'aire acoustique étudiée (*fig. 8 A B C D hors texte*). Ce temps d'asphyxie, après action de la strychnine, peut être augmenté par un abaissement de température.

D'ailleurs, l'effet le plus frappant de l'asphyxie sur le cortex strychnisé consiste en une brusque dépression en 20 à 25 secondes de la fréquence des ondes strychniques spontanées ou provoquées (*fig. 8 hors texte*), les pulsations se succèdent alors sur un rythme excessivement lent (une toutes les 10 ou 20 secondes) jusqu'à complète extinction, sans que leur amplitude soit sensiblement modifiée. Pour le cortex normal, au contraire, la dépression des ondes est progressive tant en amplitude qu'en fré-

quence, et l'activité est parfois encore importante 30 à 35 secondes après l'arrêt de la respiration.

Sur le cortex strychnisé, l'anoxémie touche donc plus la fréquence des pulsations élémentaires que leur synchronisation ; bien que sur le cortex normal, présentant des ondes serrées, ce résultat soit moins apparent, il est permis de penser que la diminution de l'activité par l'asphyxie doit être attribuée à une dépression véritable et non à une simple désynchronisation des pulsations élémentaires. D'autre part, cette observation de la forte résistance à l'anoxémie des grandes ondes strychniques nous conduit à supposer que les processus de synchronisation ne sont pas sous la dépendance de réactions métaboliques aérobies.

L'action de l'anoxémie sur les neurones corticaux ne se limite pas à une dépression de leur activité électrique spontanée : elle se manifeste aussi par une diminution progressive de leur réaction aux excitations sensitives ainsi que nous avons pu le mettre en évidence par l'enregistrement des réponses électriques de l'aire acoustique à de brefs claquements successifs. Ce résultat est en accord avec la constatation de GELLHORN et SPIESMAN [225] d'une élévation du seuil des perceptions auditives au cours de l'anoxémie.

Le rétablissement de la respiration est accompagné d'un retour parallèle des ondes spontanées et des réponses acoustiques à leur valeur initiale, parfois même à une intensité super-normale de courte durée. C'est vraisemblablement à cette période que correspond aussi l'exagération post-asphyxique de l'excitabilité motrice décrite par SCHUBERT [420].

3° Action de l'inhalation d'oxygène pur.

L'activité corticale du chat (préparation cerveau isolé) ne subit aucune modification pendant l'inhalation d'oxygène pur (BREMER et THOMAS [125]).

Les recherches de LENNOX, GIBBS et GIBBS [313] chez l'homme n'ont de même révélé aucun effet de l'oxygène sur l'électroencéphalogramme.

4° Action de l'hypercapnie.

Chez le chat (préparation « cerveau isolé ») (BREMER et THOMAS [125]) l'inhalation de mélanges d'oxygène et de gaz carbonique à concentration de 5 à 20 % provoque un léger accroissement de la fréquence des ondes corticales et une diminution de leur amplitude. Cette faible augmentation de l'activité corticale contraste avec l'exagération énorme de l'activité du centre respiratoire pour les mêmes doses de gaz carbonique et met en évidence la différence de sensibilité des neurones à un même facteur suivant qu'il représente pour le centre correspondant un excitant spécifique ou non.

Une action stimulante du gaz carbonique sur les réponses neuroniques aux excitations sensorielles a aussi été mise en évidence chez le chat par GERARD, MARSHALL et SAUL [230]. Après application locale de gaz carbonique sur le cortex ces auteurs ont, en effet observé une augmentation de la réponse électrique de l'aire striée à l'illumination de l'œil.

Chez l'homme, en particulier chez les épileptiques, l'effet d'une augmentation de la teneur en gaz carbonique de l'air inspiré se manifeste par contre surtout par une dépression des ondes lentes et corrélativement de la tendance aux convulsions (LENNOX, GIBBS et GIBBS [313]).

5° Action de l'apapnie.

Sur la préparation « cerveau isolé » de chat, l'apapnie réalisée par une intense surventilation de 2 à 3 minutes ne produit aucune modification de l'électroencéphalogramme (BREMER et THOMAS [125]). Cependant, au cours de l'apnée consécutive, apparaissent des effets dépresseurs qu'il faut sans doute attribuer à l'anoxémie. Par contre, sur la préparation « encéphale isolé » (section bulbaire), l'activité corticale est souvent profondément affaiblie par l'hyperventilation, vraisemblablement par suite d'une action déprimante de l'apapnie sur la pression sanguine chez ces animaux privés de mécanismes régulateurs bulbaires par la section (BREMER

et THOMAS [125]). A la suite de ces observations, il semble permis d'admettre que l'apapnie n'a aucune action directe sur l'activité électrique corticale.

Cependant, chez l'animal intact (FISCHER [206], KORNMULLER [305]) et chez l'homme, BERGER [66], GIBBS et DAVIS [237], GIBBS, DAVIS et LENNOX [238] ont signalé une augmentation marquée de l'amplitude et un abaissement de la fréquence des potentiels corticaux au cours de la diminution du gaz carbonique sanguin produite par l'hyperventilation. Chez les épileptiques, ces effets sont beaucoup exagérés, une hyperventilation, même de courte durée, peut produire un accroissement considérable de l'amplitude des pulsations avec apparition de grandes ondes lentes, parfois suivies de véritables convulsions généralisées (JASPER et NICHOLS [290], BERGER [66], GIBBS, DAVIS et LENNOX [238]). Ainsi que le signalent BREMER et THOMAS [125], les effets de l'apapnie observés chez l'homme et l'animal intact ne sont peut-être que le retentissement sur l'activité corticale de modifications vasculaires ou neuromusculaire périphériques. Cependant, chez le chat profondément anesthésié au dial, GERARD [227], puis DUSSEY de BARENNE, MAC CULLOCH et NIMS [182] ont décrit une augmentation marquée des ondes corticales sous l'influence de la surventilation ; pour BREMER [97], il se pourrait que ce soit là simplement le résultat d'une meilleure oxygénation du cerveau d'un animal dont la respiration a été déprimée par le dial à forte dose. D'autres recherches sur les effets de l'hyperventilation permettent toutefois d'envisager une autre interprétation de ces divers résultats expérimentaux.

BRODY et DUSSEY de BARENNE [126 bis] ont, en effet, montré qu'il était possible de sensibiliser les neurones corticaux à l'action de l'hyperventilation ; ces auteurs ont observé que l'influence de l'hyperventilation se manifestait parfois sur le cortex moteur par une augmentation de la sensibilité au stimulus électrique, ce résultat inconstant apparaît de façon régulière, avec une extrême netteté, après strychnisation locale du cortex ; une stimulation auparavant juste liminaire peut alors produire une véritable décharge épileptoïde.

Des neurones, modifiés dans leur fonctionnement et peut-être leur métabolisme, deviennent donc plus sensibles à l'hyperventilation. Il est possible que chez l'homme et l'animal intact certaines réactions vasculaires, sensorielles ou même psychiques,

résultats immédiats de l'hyperventilation, soient capables de créer dans la cellule corticale une aptitude particulière à l'activité convulsive, révélée par une hypersensibilité à l'action de l'acapnie ou plutôt à l'ensemble des modifications physicochimiques du sang qu'elle provoque, en particulier, augmentation du pH (on sait précisément que chez les épileptiques l'approche des crises révélée sur l'électroencéphalogramme par l'apparition d'ondes lentes de grande amplitude se caractérise par une augmentation de l'alcalose sanguine (LAIGNEL, LAVASTINE [308])).

Une explication analogue a d'ailleurs été proposée par DUSSEY DE BARENNE, MAC CULLOCH et NIMS [182] pour les réactions corticales provoquées expérimentalement par les altérations de la ventilation pulmonaire que nous venons de décrire. Ces auteurs ont, en effet, constaté une étroite relation entre les variations du pH cortical (mesuré directement) et les modifications de l'électroencéphalogramme au cours de l'anoxémie ou de l'acapnie. Toute élévation du pH du cortex au dessus de sa valeur normale (7,2 à 7,4 chez l'animal anesthésié au dial), aussi bien par injection intraveineuse d'une petite quantité de bicarbonate de soude que par hyperventilation est accompagnée d'une intensification de l'activité corticale ; à une faible augmentation de pH correspond surtout un accroissement de l'amplitude des ondes ; une élévation plus forte provoque par contre généralement une diminution de l'amplitude et une accélération de la fréquence. Inversement, toute diminution du pH cortical par hypoventilation ou par injection de quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique dilué entraîne une diminution de l'amplitude et de la fréquence des potentiels corticaux.

Le parallélisme ainsi établi entre le sens des variations du pH et les modifications de l'activité des neurones corticaux permet de penser que les réactions électriques du cortex aux changements de la teneur du sang en gaz carbonique sont en partie au moins le résultat d'altérations concomitantes du pH des cellules nerveuses ; toutefois, il est vraisemblable que ce mécanisme d'action n'est pas le seul ; il est évident que l'arrêt de la respiration en particulier provoque non seulement un changement du pH des neurones, mais par privation d'oxygène une altération profonde de leur métabolisme, qui, nécessairement, entraîne des modifications de leur activité.

6° Action des ions potassium et calcium.

Certains des constituants du milieu intérieur qui baigne les neurones, tels les sels de sodium, ont surtout pour rôle d'assurer la constance de la concentration moléculaire (chlorures) et de la réaction du milieu (bicarbonates, carbonates, phosphates) ; d'autres, bien qu'en quantité moins grande, sont cependant indispensables au bon fonctionnement des cellules nerveuses, tel est le cas, parmi les corps minéraux des ions potassium et calcium, parmi les matières organiques du glucose, de certaines hormones et vitamines. Ces deux derniers facteurs n'ont pas fait jusqu'ici l'objet de recherches systématiques ; quelques essais d'injection de thyroxine ont cependant montré que, dans quelques cas, cette hormone intensifie l'activité rythmique corticale ; de plus, les accidents nerveux qui accompagnent certains troubles du fonctionnement des glandes endocrines, et certaines avitaminoses, témoignent de la nécessité de ces substances pour la cellule nerveuse.

Par contre, l'action de divers sels minéraux et du glucose est actuellement bien connue.

a) ACTION DU POTASSIUM.

L'effet du potassium, d'abord établi sur les neurones ganglionnaires sympathiques (FELDBERG et VARTIANEN [199]) se manifeste aux faibles doses (0,1 mg.) par une sensibilisation des neurones aux influx préganglionnaires et par une décharge spontanée d'influx pour des concentrations plus élevées (BRONK, LARABEE et BRINK [132]) enfin, des doses plus fortes de chlorure de potassium paralysent l'activité ganglionnaire (BROWN et FELDBERG [137]).

Potassium et calcium exercent aussi une action très nette sur l'activité corticale chez l'animal anesthésié (GERARD [226]) ou non (BONNET et BREMER [90]). La préparation « encéphale isolé » de chat nous a permis d'étudier l'effet de ces deux substances sur les neurones cérébraux sans la complication de la narcose.

Ces corps (sous forme de chlorures) étaient injectés dans la carotide de façon à réduire au minimum leurs effets cardiaques et généraux. Aux doses que nous avons utilisées, ces derniers ont été le plus souvent inappréciables.

Le potassium s'est révélé dans ces conditions d'une remarquable toxicité pour l'écorce cérébrale. Aux doses les plus faibles (de 0,1 à 0,5 mg. chez des chats de 2,5 à 3 kg.) son action est une stimulation plus ou moins intense, selon la dose, se traduisant par une accélération de la fréquence des ondes de l'oscillogramme cortical, par une augmentation de l'« afterdischarge » des réactions de l'écorce acoustique à des stimuli sonores brefs, et par des manifestations oculaires d'une excitation de l'encéphale (les membranes nictitantes rétractées, les pupilles dilatées, l'animal suit avec attention ce qui se passe dans la cabine d'expérimentation). Cette stimulation corticale est suivie au bout de quelques minutes d'une dépression qui, à des doses plus élevées (0,5 mg.) peut être le seul phénomène observé. Des doses intracarotidiennes plus élevées encore (mais toujours remarquablement petites en valeur absolue, de 1 à 1,5 mg. par chat de 2,5 à 3 kg.) ont un effet déprimant immédiat pouvant aller jusqu'à l'extinction totale de l'activité électrique corticale. Cette paralysie corticale contraste alors, comme dans le cas de l'asphyxie avec l'état d'excitation intense du névraxe (convulsions spinales).

Le potassium exerce aussi une action très nette sur les neurones médullaires des Batraciens (préparation spinale) ; elle se manifeste par une exagération simultanée de l'« afterdischarge » et de l'amplitude de la contraction réflexe des muscles toniques (fig. 9). Pour éviter les actions périphériques et diriger directement la substance vers les neurones médullaires, nous avons pratiqué des injections intraaortiques. La disposition spéciale du cœur des Batraciens avec ses deux crosses aortiques est particulièrement favorable à de tels essais. Pour cela, au début de l'expérience, une aiguille à injection était introduite en direction céphalique et liée dans une des crosses de l'aorte (la droite généralement), mise à nue sur la face ventrale. Toute relation étant ainsi supprimée entre ce vaisseau et le cœur, la circulation était assurée par l'intermédiaire de la crosse gauche intacte.

Les doses actives, tant stimulantes que dépressives, sont toutefois relativement beaucoup plus élevées que dans le cas des cellules corticales des Mammifères ; elles sont en effet, du même

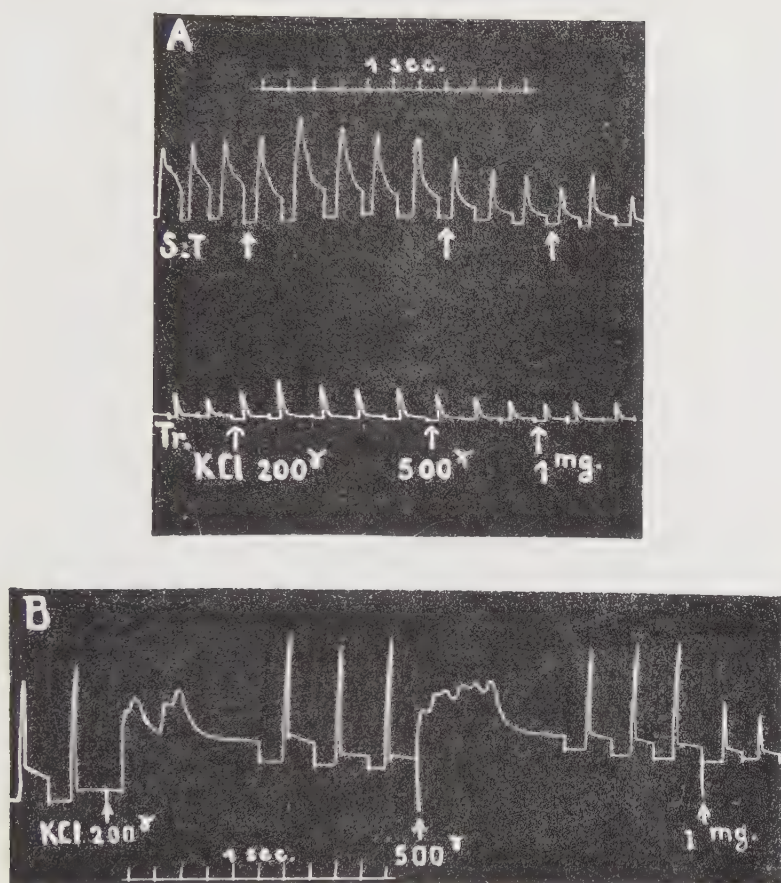


FIG. 9. — A. — Action de l'injection intra-aortique de chlorure de potassium sur les contractions réflexes des muscles semi-tendineux S. T. et triceps Tr. droits de la grenouille spinale à artère iliaque droite liée ; réflexes provoqués par la sommation de deux choes d'induction (intervalle : 7 millisecondes), appliqués sur le bout central du nerf sciatique homolatéral, toutes les deux minutes ; cylindre inscripteur arrêté à la fin de chaque contraction.

B. Réflexe du semi-tendineux d'un autre animal, mêmes conditions d'expérience. Les injections de 200 et 500 γ de chlorure de potassium provoquent ici une contraction prolongée sans l'intervention d'une stimulation réflexogène.

ordre de grandeur pour des animaux beaucoup plus petits, les premières varient, en effet, suivant les animaux de 0,2 à 0,5 mg. par grenouille (fig. 9). L'injection des doses actives est souvent suivie de contractions spontanées plus ou moins amples (fig. 9 B). L'action dépressive est aussi beaucoup moins intense, le plus souvent des quantités voisines de 1 mg. par grenouille sont nécessaires pour provoquer une diminution nette de l'activité réflexe.

b) ACTION DU CALCIUM.

Comme on pouvait s'y attendre, le calcium n'a qu'un effet de dépression de l'activité spontanée de l'écorce (fig. 10 A B C *hors texte*). Cette action déprimante plus ou moins profonde selon la dose, est lente dans son développement. Lorsqu'il s'agit de l'aire acoustique, la dépression de l'activité spontanée peut faire ressortir plus nettement les grandes ondes qui représentent la réponse primaire à des stimuli sonores brefs (fig. 10 C *hors texte*). A la différence des modifications que déterminent les doses moyennes hypnotiques de barbituriques, cette action déprimante du calcium ne s'accompagne pas de l'apparition de trains d'ondes alpha séparées par des pauses, elle semble s'exercer directement sur la cellule nerveuse.

c) ANTAGONISME POTASSIUM-CALCIUM.

L'antagonisme potassium-calcium se manifeste de façon saisissante chez le chat injecté de chlorure de calcium, par le rétablissement plus ou moins complet de l'activité corticale normale (et le réveil de l'animal), quelques secondes après l'injection intraveineuse d'une dose suffisante de chlorure de potassium (fig. 10 D). Des doses de 2 à 5 mg. qui détermineraient l'extinction complète de l'activité corticale chez l'animal non injecté de chlorure de calcium, font apparaître des pulsations du type strychnique sur un fonds d'activité plus ou moins déprimée (fig. 10 E *hors texte*).

7° Action de l'hypoglycémie et du glucose.

Les données biochimiques permettent de considérer le glucose comme une substance indispensable à la vie même de la cellule nerveuse dont il représenterait l'aliment essentiel. Sa concentration dans le sang est, chez l'animal normal, d'une remarquable constance ; cependant, l'injection d'insuline permet d'en modifier le taux dans des proportions bien connues.

Quand on réduit par une hypoglycémie insulinique le glucose qui est à la disposition des centres, l'activité électrique spontanée de l'écorce cérébrale subit des modifications importantes (DUBNER et GERARD [171], GOODWIN, LLOYD et HALL [241], MORUZZI [359-363]). Une étude très complète de la question a été faite par MORUZZI [363] sur le lapin sans narcose et sur le chat préparation « encéphale isolé » sans anesthésie et sous narcose au dial.

Aux premiers stades de l'hypoglycémie (0,7 à 0,6 pour 1.000) l'activité corticale est caractérisée par des ondes très amples (environ 1 millivolt), lentes (durée : 0,2 à 0,4 seconde) et rares (2 à 3 par seconde). Cette phase dont la durée est variable correspond à un état d'affaissement de l'animal. La progression ultérieure de l'hypoglycémie entraîne une diminution de l'activité électrique corticale, décroissance de l'amplitude et de la fréquence des ondes alpha. Quand la glycémie atteint 0,5 à 0,35 pour 1.000 l'activité électrique spontanée a pratiquement disparu. A ce moment, le lapin ne tient plus sur ses pattes ; ce stade de relâchement musculaire complet précède celui des convulsions insuliniques. C'est dans cette phase de silence électrique de l'écorce cérébrale et du cortex moteur en particulier que les convulsions insuliniques apparaissent ; elles sont donc dépourvues de toute composante corticale. Les modifications observées se produisent avant tout signe de défaillance circulatoire et sont uniquement l'expression d'une carence en glucose des neurones corticaux.

L'extinction de l'activité électrique n'est d'ailleurs pas accompagnée, du moins au début, d'une abolition de la transmission synaptique infracorticale ainsi qu'en témoigne la réaction de l'aire acoustique à l'émission de sons brefs. L'activité spontanée est donc plus sensible à la diminution de la teneur du sang en

glucose que les pulsations provoquées (ondes primaires), pulsations impliquant cependant une transmission synaptique.

L'injection de glucose rétablit immédiatement l'activité corticale quand son abolition n'a pas été trop prolongée. Dans le cas contraire, l'action du glucose est progressive, elle porte d'abord sur les neurones médullaires (disparition des convulsions) et plus tardivement, au bout de 10 à 20 minutes, les ondes électriques corticales apparaissent. Cette différence de rapidité de restauration des centres corticaux et sous-corticaux est vraisemblablement le corollaire de leur inégale résistance à l'hypoglycémie, et l'expression probable d'une différence (au moins quantitative) dans leur métabolisme. Il est intéressant de rappeler que l'on observe les mêmes différences de comportement par rapport à l'anoxémie (BREMER et THOMAS [125], SUGAR et GERARD [438]) et par rapport à diverses actions telles que celle du potassium (BONNET et BREMER [90]).

Le glucose ne doit pas être considéré comme un simple stimulant de la rythmicité neuronique mais plutôt comme une substance indispensable à la vie même de la cellule nerveuse. En effet, dès que le glucose sanguin ne peut plus être utilisé par les cellules, par exemple après inhibition de la glycolyse par le fluorure de sodium (MORUZZI [362-636]), l'activité électrique corticale diminue et peut même disparaître tout comme au cours de l'hypoglycémie insulinique. Par contre, l'augmentation du métabolisme cellulaire et en particulier de l'intensité d'oxydation du glucose par le bleu de méthylène (MORUZZI [362-363]) est suivie d'une intensification de la fréquence et de l'amplitude des ondes corticales.

L'ensemble des faits que nous venons de décrire met en évidence le rapport étroit qui existe entre le métabolisme des neurones et leur activité électrique.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DES NEURONES PAR DES AGENTS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES

L'étude de l'action de divers excitants artificiels s'est avérée pleine d'intérêt dans les recherches sur les nerfs et les muscles ; ce n'est bien souvent que par l'analyse de réactions anormales, artificiellement produites, qu'il est possible d'apporter quelque éclaircissement à l'interprétation des mécanismes physiologiques normaux. Comme la fibre nerveuse, le neurone réagit à la plupart des stimuli artificiels et se montre même en général beaucoup plus sensible. Nous étudierons successivement l'action sur la cellule nerveuse des agents physiques, des agents chimiques et pharmacodynamiques.

I. — ACTION DE FACTEURS PHYSIQUES

L'action sur la cellule nerveuse de stimuli physiques de diverses natures : mécaniques, lumineux, thermiques, électriques a déjà fait l'objet de nombreuses recherches.

1° Excitations mécaniques.

Les stimulations mécaniques telles que pression ou lésions, agents peu maniables, ne se prêtent pas à une étude précise ; cependant, la connaissance de leur action sur les neurones est indispensable pour déterminer le rôle qu'ils peuvent jouer dans les différentes recherches que nous décrirons. Les effets de ces facteurs sont d'ailleurs susceptibles, comme nous allons le voir, de fournir des éléments intéressants, quant au fonctionnement de la cellule nerveuse.

a) EFFET DES FACTEURS PRESSION ET TRACTION.

La compression ménagée de la moelle mise à nu y fait naître des pulsations souvent très régulières (DUSSEY de BARENNE et BREVÉE [177], ADRIAN et UMRATH [25]).

D'autre part, l'enregistrement de l'activité électrique corticale permet d'observer des variations lentes de potentiel en rapport avec les mouvements respiratoires (GERARD [227]). De telles ondes pourraient être de simples artefacts dus au déplacement des tissus sous les électrodes de dérivation ; cependant, ces pulsations sont parfois abolies par des excitations sensitives ou chimiques, elles représentent donc alors une activité vraie rythmée sur la respiration. D'après GERARD, il est possible que ces phénomènes

électriques résultent de la pression mécanique régulière rythmée sur la respiration exercée par certains vaisseaux sanguins cérébraux.

b) EFFETS DE LÉSIONS LOCALISÉES.

L'observation courante a depuis longtemps permis de constater que le pincement ou la section d'un nerf moteur peut, dans certains cas, provoquer une contraction tétanique du muscle correspondant. L'enregistrement des potentiels d'action montre que de faibles lésions produisent parfois des décharges électriques synchrones dans le nerf de Mammifère (ADRIAN [5]) et de Crustacés (BARNES [42]), ainsi que dans le muscle (ADRIAN et GELFAN [19]). Cette réponse répétitive de la substance vivante est beaucoup plus constante dans le cas de la cellule nerveuse ; c'est ainsi que la pénétration d'une fine aiguille dans le cortex du chat y provoque une décharge rythmique (ADRIAN et MATTHEWS [20]) ; sur le cortex également, une lésion minime (1 mm. de longueur — 0,5 mm. de profondeur) suffit pour faire naître, à son voisinage immédiat, des séries d'ondes dont la fréquence croît rapidement, atteint un maximum puis diminue graduellement de 30 à 40 par seconde (ADRIAN et MATTHEWS [22]). Cette décharge localisée, a son origine dans les cellules nerveuses elles-mêmes ; en effet, si on continue la section en profondeur dans la substance blanche sous-jacente (à 2 ou 3 mm. chez le lapin) on enregistre à ce niveau une réponse toute différente : succession de petites oscillations rapides, identiques à celles fournies par un gros tronc nerveux sous l'action d'une piqure. Ces ondes représentent vraisemblablement les potentiels axoniques, tandis que la décharge observée à la surface doit être attribuée aux cellules nerveuses (ADRIAN et MATTHEWS [22]). Alors que la fréquence des pulsations provoquées dans un nerf de Mammifère peut varier dans une très grande marge de 120 à 600 par seconde, dans le cortex, les fréquences les plus couramment observées se rangent entre des limites beaucoup plus rapprochées, 35 à 100 par seconde. Ce fait, associé à la durée plus longue des ondes corticales (5 à 10 millisecondes), conduit à penser que les éléments responsables de la décharge corticale possèdent des caractéristiques chronologiques plus grandes que la fibre myélinisée.

D'autre part, l'identité des effets, en diverses régions du cerveau, de lésions très restreintes, ne mettant en jeu qu'un nombre réduit de neurones, permet, de plus, de supposer que la cellule nerveuse est susceptible de pulser suivant toute une gamme de fréquences dont les limites extrêmes sont voisines de celles observées dans l'activité corticale spontanée.

Ainsi que l'ont montré ADRIAN et MATTHEWS, les ondes de lésion, souvent très localisées, peuvent s'étendre progressivement, en même temps que l'importance de la décharge locale augmente. Dans certains cas la propagation des ondes se produit avec une facilité anormale sur la surface corticale, il en est ainsi à la fin de certaines décharges de lésion particulièrement intenses caractérisées par l'apparition de pulsations très amples (jusqu'à 5 millivolts) qui, à la fin, persistent seules, soit isolées, soit en groupes de deux ou trois. Ces ondes se propagent souvent jusqu'à 10 mm. de la lésion et au cours d'une anesthésie profonde peuvent même s'irradier sur toute la surface du cortex.

L'étude minutieuse effectuée par ADRIAN et MATTHEWS de l'action d'un facteur aussi peu physiologique, que des lésions localisées du cortex, a cependant, ainsi que nous venons de le voir, fourni des éléments fort intéressants en ce qui concerne la fréquence des pulsations neuroniques, la grandeur des caractéristiques chronologiques de la cellule nerveuse et les possibilités de propagation des ondes corticales.

2° Excitations lumineuses.

La plupart des essais de stimulation de la substance vivante par la lumière ont été négatifs. Cependant, après sensibilisation par certains colorants photosensibles (éosine, hématorporphyrine) il a été possible de mettre en évidence une action excitante de la lumière sur le muscle (LIPPAY [321], SPEALMAN et BLUM [433]) et, sinon sur le nerf myélinisé, du moins sur le nerf amyélinique des Crustacés (AUGER et FESSARD [34]). D'une façon générale, il semble bien que la cellule nerveuse ne soit pas plus sensible que ses fibres à la stimulation lumineuse. Les cas connus de neurones photosensibles sont fort peu nombreux ; SCHARRE [413] attribue à la présence de telles cellules dans l'épiphyse et dans certaines

parties du cerveau intermédiaire, atteintes grâce à la transparence des téguments, les réactions à la lumière de Vairons rendus aveugles. HESSE a décrit des cellules photosensibles dans les ganglions cérébroïdes et périphériques du Ver de terre [260] et dans la neurochorde de l'Amphioxus [261], PROSSER [385] dans le sixième ganglion abdominal de l'Ecrevisse dont l'illumination produit une stimulation assez intense pour provoquer des mouvements des pattes (WELSCH [455]). Ce ganglion, seule région photosensible du système nerveux de l'Ecrevisse, ne présente, d'après les recherches histologiques, aucun neurone spécialisé ; il renferme toutefois plus de cellules du type sensoriel, il est possible que celles-ci aient acquis une sensibilité spéciale à la lumière, sans présenter de différenciation histologique évidente.

La réaction à l'éclairement du sixième ganglion abdominal se traduit en toute région de la chaîne nerveuse par une augmentation assez tardive de la fréquence des ondes électriques interganglionnaires qui atteint un maximum (en 2 secondes environ) puis décroît lentement, la réponse se prolonge après la fin d'un stimulus relativement bref en une « afterdischarge » de longue durée (plusieurs secondes). Les caractéristiques générales de cette réponse sont très voisines de celles de la fibre nerveuse sensibilisée par l'éosine, du même animal (FESSARD [201]). Ainsi que le signale FESSARD, la lenteur d'apparition et de disparition des effets est compatible avec l'hypothèse qu'une réaction photochimique est l'intermédiaire obligatoire de l'excitation. Cette similitude des réactions à la lumière de la fibre et du ganglion permettent de penser que le photorécepteur ganglionnaire mis en jeu est vraisemblablement d'un type très simple et sans doute primitif.

3° Excitations thermiques.

Les tentatives de stimulation thermique réversible des fibres nerveuses myélinisées n'ont pas donné de résultat. Des effets n'ont été obtenus qu'après lésion du tissu, par exemple à l'approche d'un fil incandescent (JENSEN [291]), seul le nerf amyélinique des Crustacés réagit à un refroidissement brusque (bibliographie voir FESSARD [201]). Par contre, les cellules nerveuses présentent une sensibilité extrême à toutes les variations de température.

a) ACTION D'UN ABAISSEMENT LOCAL DE LA TEMPÉRATURE.

Chez le Mammifère, tout abaissement modéré de la température d'une région du cortex mise à nu y détermine un affaiblissement des pulsations électriques spontanées (BREMER [102], CLAES [142]) ou provoquées par lésion (ADRIAN et MATTHEWS [22]) pouvant aller jusqu'à la disparition de toute activité pour un refroidissement assez intense et prolongé (BREMER [102], KORNMULLER [304-305]).

D'après KORNMULLER, cette action dépressive du froid serait secondaire et consécutive, chez le lapin, à un effet excitant immédiat caractérisé par une augmentation de la fréquence des pulsations suivie de l'apparition de grandes ondes convulsives. L'enregistrement des potentiels électriques de la région acoustique du chat préparation « encéphale isolé » nous a permis de suivre, en l'absence d'anesthésie, les effets d'un abaissement local de température, sur l'activité corticale spontanée et sur les réponses neuroniques à des stimulations auditives (série de claquements brefs : clics) (*fig. 11 hors texte*). Après une ou deux minutes de refroidissement par application d'un sac de glace pilée sur l'aire acoustique, la fréquence des pulsations diminue ; les grandes ondes tendent à se grouper en trains périodiques, les réponses acoustiques qui, normalement sont plus ou moins masquées par une activité spontanée intense (*fig. 11 A*) apparaissent alors avec plus de netteté (*fig. 11 B*), par contre, leur latence, de 8 à 10 millisecondes dans les conditions normales, est augmentée (BREMER [107]). Au cours d'un refroidissement plus prolongé (3 à 4 minutes), les groupes périodiques s'espacent laissant entre eux des pauses de plus en plus longues (*fig. 11 C*) ; chaque stimulation acoustique n'est plus suivie d'une réponse, les claquements répétés provoquent seulement l'apparition de trains d'ondes analogues aux décharges spontanées mais plus rapprochés (*fig. 11 D*). Cette action du froid apparaît avec une netteté encore plus grande sur le cortex strychnisé (badigeonnage local avec une solution de strychnine à 1 pour 1.000) qui présente alors des ondes spontanées de grande amplitude. Après refroidissement, ces grandes pulsations deviennent plus rares et les réponses aux claquements répétés tout en conservant leur amplitude n'apparaissent qu'après la deuxième ou la troisième excitation ; parfois,

au contraire, seule la première excitation produit une réponse normale et celles qui suivent sont alors profondément déprimées (*fig. 8 D et E hors texte*).

Le mode de réaction des neurones refroidis aux stimulations sensorielles met en évidence un double effet du froid sur la cellule nerveuse : diminution d'excitabilité (d'où nécessité d'une sommation des excitations pour provoquer une réponse), et augmentation de fatigabilité (d'où décroissance de l'efficacité de stimuli identiques successifs) (*fig. 8 E*). Finalement, sur le cortex normal ou strychnisé un refroidissement plus prolongé (5 à 6 minutes) abolit toute activité. Après réchauffement, la dépression persiste pendant quelques minutes puis l'activité repasse en sens inverse par les différentes phases précédentes (*fig. 11 E hors texte*) pour atteindre finalement sa valeur primitive, parfois même elle traverse une courte période d'intensification par succession probable de vasoconstriction puis de vasodilatation réactionnelle.

b) ACTION D'UNE ÉLÉVATION LOCALE DE TEMPÉRATURE.

Chez l'animal, l'application de Ringer chaud sur le cortex mis à nu est toujours suivie d'une accélération du rythme des pulsations spontanées (ondes alpha en particulier) (JASPER [279-280]) et provoquées (ADRIAN et MATTHEWS [22], BREMER [102]).

Chez l'homme, l'élévation de la température générale par les courants de haute fréquence produit une augmentation analogue de la fréquence des ondes (HOAGLAND [264 à 270], JASPER [280]) (accroissement pouvant atteindre 10 à 13 pulsations par seconde pour une élévation de température de 3° environ). La fréquence à chaque température peut, d'après HOAGLAND, être correctement exprimée par l'équation d'Arrhénius, expression de la vitesse d'une réaction chimique en fonction de la température

$$n = k v = k a e^{-\frac{\rho}{RT}}$$

n : fréquence des pulsations ; v : vitesse d'une réaction chimique ; e : base des logarithmes naturels ; R : constante des gaz parfaits ; T : température absolue ; a et k : constantes ; ρ : coefficient thermique caractéristique.

Le rapport des fréquences n_1 et n_2 observées aux températures T_1 et T_2 permet de calculer le coefficient thermique correspondant

$$\frac{n_1}{n_2} = e^{\frac{\mu}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)}$$

Dans le cas des ondes corticales, ce coefficient présente des valeurs à peu près constantes : 7.000 à 8.000 calories chez les individus normaux (HOAGLAND [266]) ou atteints du petit mal (JASPER [280]), 11.000 à 16.000 calories chez les paralytiques généraux.

La possibilité de représenter les variations de la fréquence corticale en fonction de la température par l'équation d'Arrhénius (formule exprimant les variations de la vitesse d'une réaction chimique en fonction de la température) est pour HOAGLAND un argument important en faveur de la conception d'une dépendance étroite entre le rythme des ondes alpha corticales et certains phénomènes de nature chimique ; cette hypothèse est pour lui, encore renforcée par le fait que les trois ordres de valeurs des coefficients thermiques qu'il a trouvés, ont été tous trois fréquemment observés par différents auteurs dans l'étude des phénomènes respiratoires cellulaires dans des conditions variées. HOAGLAND est ainsi conduit à supposer que des phénomènes chimiques lents continus, tels que les oxydations intracellulaires pourraient être à l'origine de la décharge rythmique des cellules corticales ; celles-ci fonctionneraient comme des oscillateurs de relaxation qui, amenés à un certain niveau de polarisation par une modification continue, se déchargeraient rythmiquement. HOAGLAND remarque lui-même que de nombreux facteurs autres que la température peuvent modifier la fréquence des ondes ; cependant il pense s'être placé dans toutes ses expériences dans des conditions assez semblables pour être autorisé à ne pas en tenir compte.

Il ne faut toutefois pas oublier que dans le fonctionnement neuronique, entrent encore tant d'inconnues qu'il est difficile d'appliquer une équation relativement simple à un système aussi complexe. Une autre source de complication dans l'interprétation des résultats réside dans le fait, mis en évidence par PROSSER [387], que l'augmentation globale de la fréquence des pulsations électriques par élévation de la température résulte non seulement

d'une accélération de la fréquence pulsatile de chaque neurone mais aussi d'un accroissement du nombre d'éléments actifs. Les recherches de PROSSER [387] ont porté sur le nombre relativement petit de cellules qui forment un ganglion nerveux d'Ecrevisse. L'animal étant plongé dans un bain à température donnée, PROSSER dérivé, à l'aide d'électrodes concentriques, les ondes électriques traversant un connectif de liaison entre deux ganglions abdominaux séparés des autres par section en amont et en aval. Dans ces conditions, toute élévation de température produit, comme dans le cortex, une accélération du rythme des pulsations. Cette variation est-elle le résultat d'une augmentation de la fréquence des décharges élémentaires ou du nombre d'unités actives ? De l'étude de ses tracés qui, enregistrés avec grande vitesse, permettent d'identifier et de suivre les ondes dans les diverses fibres, PROSSER conclut à une action simultanée de la température sur ces deux facteurs, avec toutefois un effet prédominant sur le nombre d'éléments en jeu. Chacune de ces variations, de même que les modifications de la fréquence totale, peut être exprimée par l'équation d'Arrhénius, les valeurs des coefficients thermiques qu'on en peut déduire sont respectivement : 27.000 calories pour l'action d'une élévation de température sur la fréquence moyenne totale, 17.500 calories pour l'action sur le nombre d'unités actives ; en ce qui concerne le nombre d'influx dans chaque fibre, PROSSER obtient, suivant les fibres, deux groupes de valeurs (7.000 calories et 14.000 calories) qu'il attribue à deux groupes fonctionnels de cellules ayant un coefficient thermique différent. La courbe représentative des variations globales de fréquence, bien qu'elle puisse aussi être exprimée par la loi d'Arrhénius, représente donc une fonction très compliquée.

Dans l'étude que nous poursuivons l'intérêt de ces résultats est surtout de mettre en évidence l'extrême complexité du phénomène et la difficulté de son interprétation à partir d'une équation simple qui permet d'exprimer certaines de ses variations. Il est vraisemblable que, si dans certains cas, la formule d'Arrhénius peut le représenter correctement, elle ne le traduit pas dans sa généralité et il est peut-être d'autant plus dangereux d'en tirer quelque conclusion que, précisément, les conditions dans lesquelles cette équation pourrait être appliquée à un tel phénomène nous échappent encore et que nous ne connaissons pas les nombreux facteurs qui peuvent entrer en jeu.

4° Excitations électriques.

Le courant électrique est certainement l'excitant de la matière vivante le plus maniable, celui qui reproduit avec le plus de fidélité et le moins de dommage les différentes actions du stimulus physiologique. Excitant évidemment anormal, la réversibilité de ses effets, et la possibilité de sa graduation, en intensité, durée et fréquence, font du courant électrique un facteur précieux dans l'étude des réactions de la matière vivante. Son emploi s'est avéré particulièrement fructueux dans l'établissement des principales propriétés de la fibre nerveuse. Comme le nerf ou le muscle, les neurones réagissent non seulement aux stimulations électriques brèves, mais aussi au passage prolongé d'un courant continu souvent en apparence inefficace.

a) EXCITATIONS ÉLECTRIQUES BRÈVES.

De même qu'une excitation électrique d'intensité suffisante portée sur un nerf moteur produit une contraction musculaire, de même la stimulation d'un centre moteur médullaire ou cortical est suivie d'une réaction des groupes musculaires placés sous sa dépendance. La différence des caractères de la réponse du muscle, dans chacun de ces cas, permet d'éliminer l'hypothèse d'une excitation directe dans le centre des fibres intra-médullaires ou intracorticales. Nous avons déjà vu que la réponse du muscle à l'excitation de son nerf moteur est relativement brève et d'allure simple dans sa croissance et sa décroissance ; par contre, la réaction à l'excitation d'un centre moteur se présente sous forme d'une contraction soutenue, se prolongeant après la fin du stimulus ou suivie par une série de secousses secondaires ou de mouvements cloniques qui traduisent une longue « afterdischarge » des neurones. La stimulation du neurone moteur au repos ou en activité rythmique spontanée peut donc provoquer, comme celle du nerf, une libération d'influx dans les fibres qui en émanent.

Les réactions corticales à l'excitant électrique ne se manifestent

à la périphérie musculaire que lorsqu'une aire motrice est stimulée ; elles ne sont cependant pas limitées à ces zones et sont sensiblement les mêmes quelle que soit la région excitée. L'étude oscillographique de l'activité corticale à la suite d'excitations électriques a permis de préciser les caractères de la réponse neuronique et ses rapports avec l'activité spontanée (BARTLEY et BISHOP [54], ADRIAN [12], DUSSER DE BARENNE, MAC CULLOCH et NIMS [182], MORUZZI [364]).

Quand le cortex possède une bonne activité spontanée il est souvent impossible de provoquer par une excitation électrique brève unique une réponse décelable, soit qu'une telle stimulation localisée ne puisse pas mettre en action simultanément un nombre suffisant de neurones, soit que la réponse soit masquée par l'activité préexistante. Par contre, les réactions électriques apparaissent nettement sur un cortex à activité spontanée déprimée par anesthésie profonde ou par isolement partiel d'une aire, respectant son irrigation (ADRIAN [12-13], BARTLEY et BISHOP [54]). Ces procédés ont de plus l'avantage d'éviter toute modification de l'activité corticale par les influx afférents et permettent ainsi l'analyse des seuls effets du stimulus électrique. Une excitation unique au seuil d'efficacité fait apparaître une grande onde initiale souvent suivie d'une « afterdischarge » (ADRIAN [13]). Si les excitations sont répétées, mais de basse fréquence et d'intensité faible, ou si l'animal est profondément anesthésié, les réponses à chaque choc sont toutes identiques et formées par une seule onde de 100 microvolts environ d'amplitude et d'une durée voisine de 10 millisecondes ; ces pulsations localisées au voisinage immédiat de l'électrode stimulante révèlent la production d'une négativité de la région stimulée par rapport aux zones voisines. Cette réponse à une excitation isolée ou à une série d'excitations faibles est celle des couches corticales superficielles, elle disparaît en effet après leur destruction par thermocoagulation (ADRIAN [12]) alors que les couches profondes sont encore excitables. L'activité spontanée, généralement formée de groupes d'ondes assez espacées chez l'animal profondément anesthésié, n'est alors pas altérée par l'excitation, les réponses à la stimulation électrique s'y superposent sans la modifier. Les ondes réactionnelles des cellules corticales superficielles ne se transmettent donc pas nécessairement aux cellules en activité spontanée situées à quelques millimètres au-dessous ou, du moins, n'ont pas alors une intensité suffisante

pour altérer leur comportement. Dans ces conditions, la réponse à l'excitation électrique apparaît aussi constante que celle d'un tronc nerveux (seule la profondeur de l'anesthésie peut en modifier le seuil ou en altérer les caractères), mais elle en diffère essentiellement par sa localisation au voisinage de la région stimulée et par la longue durée de l'onde réactionnelle. D'autre part, les réponses superficielles que nous venons de décrire, même quand elles ont leur siège dans une aire motrice, ne sont jamais suivies de contractions musculaires (ADRIAN [12]) ; DUSSER de BARENNE [174-175] a d'ailleurs montré que la réaction motrice à l'excitation corticale n'est pas abolie après destruction par thermocoagulation des couches neuroniques superficielles, elle est donc associée à l'activité des couches corticales profondes et n'est produite que par des excitations 2 à 3 fois plus intenses.

Quand on augmente l'intensité des stimuli, la réponse électrique corticale se modifie profondément. Le premier signe de cette variation est l'apparition d'une positivité de la région stimulée au lieu d'une négativité, phénomène qui peut être interprété en attribuant la réaction la plus importante à des éléments situés en profondeur à quelque distance des électrodes de stimulation, mais encore excités directement par le courant (ADRIAN [12]). C'est vraisemblablement la réaction de ces couches profondes qui a été aussi étudiée par BARTLEY et BISHOP [54] dans ses relations avec l'activité spontanée, sur le cortex optique partiellement isolé du lapin anesthésié. Dans ces conditions, un stimulus porté sur le cortex pendant la phase positive de l'onde spontanée est inefficace mais, s'il est produit à des intervalles de plus en plus grands de cette phase, il est suivi d'une réponse électrique de plus en plus importante formée d'une onde légèrement plus brève que l'onde spontanée. Chaque pulsation corticale spontanée est donc suivie d'une phase réfractaire des neurones actifs. L'onde provoquée par excitation électrique peut, elle-même, inhiber l'onde spontanée suivante et d'autant plus complètement qu'elle en est plus rapprochée, de sorte que dans certains cas se produit une pause compensatrice. L'onde neuronique provoquée, tout comme l'onde spontanée, est donc suivie par une période réfractaire. Dans ce cas encore, les phénomènes électriques observés représentent bien les réponses des cellules nerveuses et non celles de leurs fibres, ainsi qu'en témoignent un certain nombre de faits étudiés par BISHOP [78] en particulier,

leur extrême sensibilité à la suppression de l'apport sanguin, qui ne modifie nullement la réaction électrique des nerfs.

Les réponses des neurones corticaux profonds à des chocs d'induction semblables assez rapprochés (au voisinage 20 par seconde) ne sont pas identiques entre elles (ADRIAN [12]). Aux premiers stades de la stimulation, chaque choc est suivi d'une réaction corticale, mais les réponses deviennent généralement de plus en plus grandes à mesure que la stimulation se poursuit. Ainsi apparaît une propriété caractéristique des centres, celle de donner des réponses électriques croissantes à des stimuli répétés identiques, processus de facilitation qui se manifeste à la périphérie, quand la région stimulée est une aire motrice, par une augmentation progressive de l'amplitude de la contraction musculaire. Ce phénomène peut être attribué, soit à une activité plus intense dans un même groupe de neurones, soit à une augmentation progressive du nombre de neurones actifs, soit très probablement à la mise en jeu simultanée de ces deux facteurs.

En outre, au cours d'une stimulation prolongée, non seulement les ondes augmentent progressivement d'amplitude, mais, le plus souvent, elles changent de forme, des crêtes secondaires se développent, de monophasiques ou diphasiques elles deviennent polyphasiques, chaque réponse est alors formée d'un groupe de deux ou trois ondes qui résultent vraisemblablement de la réponse répétitive du neurone à un stimulus isolé. Cette supposition est appuyée par le fait que l'intervalle entre les deux premières ondes de chaque groupe est généralement constant, 20 millisecondes environ, valeur qui correspond au rythme maxima (50 à 100 par seconde), des décharges de neurones corticaux excités par lésion (ADRIAN et MATTHEWS [22]).

Plus tardivement, au cours d'une stimulation de longue durée, de grandes ondes apparaissent tous les deux ou trois stimuli, puis l'activité peut devenir complètement irrégulière ; il semble dans ce cas que les pulsations, alors indépendantes du rythme des excitations déclenchantes, représentent une activité neuronique autonome. Si, à l'apparition des ondes de grande amplitude on cesse la stimulation, il se produit généralement une « afterdischarge » plus ou moins prolongée qui, parfois réduite à 3 ou 4 pulsations se propageant à quelques millimètres, du point stimulé, peut aussi être formée de décharges répétées de plus en plus importantes englobant finalement la plus grande partie du

cerveau, si, au contraire, la stimulation est poursuivie, la réponse électrique peut disparaître complètement.

Pour des fréquences de stimulation encore plus élevées apparaissent des ondes provenant vraisemblablement de couches neuroniques plus profondes du cortex, elles peuvent suivre le rythme des stimuli jusqu'au voisinage de 35 par seconde, mais, au cours d'une excitation de longue durée, les neurones se fatiguent plus ou moins rapidement et finalement on n'obtient plus qu'une réponse pour deux ou trois stimuli.

La stimulation faradique prolongée du cortex, lorsqu'elle est d'intensité suffisante pour produire une décharge d'ondes de grande amplitude et des mouvements épileptiformes quand il s'agit d'une aire motrice, est suivie d'une longue période (13 à 20 secondes) de dépression de l'excitabilité neuronique qui se traduit par une réduction ou même une disparition de la réponse à un nouveau stimulus (ADRIAN [12], GRAHAM BROWN et SHERRINGTON [251], Mac CULLOCH et DUSSEY de BARENNE [336-337], DUSSEY de BARENNE [176], DUSSEY de BARENNE et Mac CULLOCH [180]). Oscillographiquement, le phénomène se manifeste par une dépression des potentiels corticaux et sa dissipation est parallèle à un retour très lent de l'activité spontanée à son niveau initial.

La réponse des cellules nerveuses corticales profondes n'est pas limitée aux neurones stimulés ou à leurs voisins immédiats, l'augmentation d'amplitude de la réponse en un point va généralement de pair avec une extension de la zone d'apparition des ondes. Après chaque stimulus, une réponse peut en effet être enregistrée au delà du point excité, il ne s'agit plus d'une stimulation directe par diffusion du courant, mais bien d'une irradiation des ondes, sur une distance pouvant atteindre 5 à 8 mm. au delà du point excité avec une vitesse de 10 à 40 cm. par seconde qui décroît avec la fréquence de la stimulation. Dans toute la région où on les observe, les pulsations ainsi provoquées électriquement se substituent complètement à l'activité spontanée, par contre, celle-ci ne subit aucun changement, dans les régions voisines.

L'« afterdischarge » convulsive, tout comme l'activité intensifiée qui fait suite à une faradisation plus faible est toujours, au début au moins, localisée dans l'aire corticale stimulée et dans l'aire homologue contralatérale; la transmission s'effectue alors par

les voies normales de liaison interhémisphérique, elle est abolie par leur section (MORUZZI [364]).

C'est seulement pour des stimulations intenses et prolongées que l'activité provoquée déborde au delà des limites de la zone corticale excitée. L'irradiation de la réaction électrique corticale, très différente de la propagation d'un influx dans une fibre nerveuse résulte vraisemblablement d'une transmission synaptique de cellule à cellule mettant en jeu, par un processus de sommation, des neurones de plus en plus nombreux. On doit en effet admettre qu'une seule stimulation venue d'un neurone actif n'est généralement pas efficace et que la sommation de plusieurs excitations au niveau de chaque synapse est le plus souvent nécessaire à l'apparition d'une ou plusieurs ondes dans le neurone suivant. Ainsi on peut expliquer que chaque nouveau stimulus produise des réactions électriques dans des neurones de plus en plus nombreux et de plus en plus éloignés ; un processus antagoniste de fatigue qui se développe d'abord dans les premiers neurones mis en jeu finit probablement par arrêter leur activité et limite le phénomène dans le temps et dans l'espace.

Les mêmes réactions, indépendantes du narcotique employé, à condition toutefois que l'anesthésie ne soit pas trop profonde, se manifestent dans le cortex d'animaux variés, Mammifères (lapin, chat, singe), Oiseaux (pigeon) et Reptiles (tortue) (BREMER, DOW et MORUZZI [118]) ; il s'agit vraisemblablement de caractéristiques tout à fait générales du neurone. Une propagation de l'excitation de même nature a d'ailleurs été observée dans un réseau nerveux beaucoup plus simple, celui de l'Actinie (PANTIN [374 à 377]). Il y a certainement plus qu'une coïncidence dans la presque identité des vitesses de conduction des ondes observées dans le réseau nerveux de l'Anémone de mer et dans le cortex de Mammifère. Dans les deux cas, la réaction résulte sans doute d'une conduction à travers une succession de synapses, réalisée par la mise en jeu d'un processus de sommation.

Pour DUSSER de BARENNE, MARSHALL, MAC CULLOCH et NIMS [182-183], ces phénomènes de production et d'arrêt des réactions électriques rythmiques provoquées pourraient être conditionnés par des variations locales du pH.

Ces auteurs ont en effet observé que le seuil électrique de production d'une décharge corticale prolongée est toujours abaissé par une augmentation du pH cortical (quel que soit le

moyen par lequel on l'obtient), au contraire, toute diminution du pH provoque une élévation du seuil de la décharge rythmique des neurones, électriquement provoquée.

Dans les conditions normales, le début de la décharge est accompagné d'une augmentation du pH de la région active, rapidement suivie d'une diminution qui se développe au cours de la décharge et lui survit (pH mesuré directement). Une baisse importante du pH des neurones permet en particulier d'expliquer la dépression de l'activité corticale et la diminution de l'excitabilité neuronique qui fait suite à une stimulation électrique intense.

Ces variations de pH peuvent d'ailleurs s'étendre (bien qu'à un degré moindre) aux aires voisines de la région excitée et fonctionnellement associées à elles. Par contre, aucun changement de pH n'est enregistré dans les zones du cortex qui ne sont pas le siège d'une « afterdischarge ». L'oscillogramme ne devient normal que lorsque le pH a repris sa valeur initiale.

Ainsi l'intensité de l'activité électrique à un moment donné semble en rapport étroit avec la valeur du pH du cortex en ce point.

Il est certain cependant que l'activité corticale produite par l'excitation électrique est un phénomène anormal, la stimulation répétée des neurones par les influx afférents, ne produit évidemment jamais ni une réaction aussi importante sur une étendue aussi grande, ni des ondes s'irradient uniformément dans toutes les directions. Des régions de haute et de faible excitabilité succédant vraisemblablement aux phases d'activité aiguillent alors les ondes dans certaines voies électives et l'effet total est produit sur une échelle beaucoup plus restreinte, il est cependant probable qu'au point de vue qualitatif, il n'y a pas de différence essentielle, ainsi qu'en témoigne l'identité des réactions périphériques.

b) COURANT CONSTANT.

A côté de ses effets excitants d'ouverture et de fermeture, un courant galvanique constant d'intensité convenable exerce sur la matière vivante, au voisinage des électrodes, des effets opposés

réversibles, dits électrotoniques ; sur le nerf, ils se manifestent par des modifications de l'excitabilité (bibliographie dans NIVET [370]) et de l'allure de l'« état d'excitation » qui, sous l'influence du catélectrotonus, tend à devenir périodique et au contraire perd son caractère rythmique sous l'action de l'anélectrotonus (MONNIER et COPPÉE [357]) ; sur les organes en activité rythmique normale (contractions du cœur) ou provoquée (décharges électriques répétées de certains nerfs (FESSARD [207]) le passage d'un courant constant est suivi d'un changement des principales caractéristiques de la rythmicité (action tonotrope, chronotrope, inotrope) ; sur les organes pulsatiles, artificiellement mis au repos, une polarisation de sens et d'intensité convenables peut faire naître des contractions (bibliographie, voir FREDERICQ [217], ARVANITAKI et CARDOT [28], JULLIEN et MARDUEL [292-293]).

Cette action ne se limite toutefois pas au nerf et au muscle, c'est ainsi que le passage d'un courant constant à travers le corps d'un Insecte décapité ou d'une préparation réduite à une seule patte attachée au morceau de plastron thoracique qui renferme le ganglion correspondant, détermine des mouvements rythmés d'origine ganglionnaire (AUGER et FESSARD [30-31]) ; souvent, le ganglion présente une activité spontanée, l'électromyogramme est alors formé de trains d'influx séparés par des intervalles de repos ; une polarisation anodique du ganglion, ralentit à la fois la fréquence des décharges et celle des ondes à l'intérieur de chaque groupe, une polarisation cathodique agit en sens inverse (AUGER et FESSARD [36]). Chez les Crustacés et les Vertébrés à sang froid, l'application d'un courant galvanique descendant (électrodes positive et négative placées respectivement sur la tête et à l'extrémité caudale) provoque un état d'immobilité, véritable galvanonarcose, accompagné de dépression de l'activité réflexe ; un courant ascendant a une action inverse : production de mouvements convulsifs (SCHEMINSKI [414-415], ADLER [1], KRAUS et REIFFENSTUHL [306], SCHEMINSKI, HOCHSTADT et ADLER [416-417]) et accroissement des réactions réflexes (LAPICQUE L. et M. [310-311]). Ces effets qui pourraient être attribués à une prédominance de l'action sur le cerveau de l'électrode antérieure sont rapportés par LAPICQUE à un phénomène de subordination différent d'une action polaire.

α.) Action sur les neurones corticaux.

Chez les Mammifères, GERARD et DUBNER [183] ont signalé une forte augmentation de l'activité électrique des diverses régions du cerveau, pendant et quelques minutes après le passage d'un faible courant constant à travers la masse cérébrale ; en particulier, le rythme lent (4 par seconde) devient beaucoup plus régulier et l'amplitude des ondes est fortement accrue. Cependant, chez l'homme, les effets sont différents, l'activité corticale est souvent déprimée par de faibles courants (GERARD [226]).

Des recherches personnelles sur le chat non anesthésié « préparation encéphale isolé », ne nous ont pas permis de mettre en évidence une action nette d'une polarisation modérée sur l'activité spontanée, mais nous ont fourni des résultats plus constants quant à ses effets sur les réponses électriques corticales à des stimulations sensorielles.

Nos expériences ont porté sur l'aire acoustique ; pour éviter toute lésion du cortex, les électrodes de polarisation identiques aux électrodes de dérivation (fil d'argent chloruré prolongé par un fin pinceau d'ouate imbibée de solution physiologique) étaient seulement mises au contact de la surface corticale, l'une sur l'aire acoustique, au voisinage immédiat des électrodes de dérivation, l'autre sur une autre région du cortex aussi éloignée que possible de la première. Le courant polarisant, d'intensité faible, était établi progressivement par diminution d'une résistance liquide intercalée dans le circuit, pour ne pas produire de phénomènes d'excitation d'ouverture ou de fermeture. Dans ces conditions, nous n'avons généralement observé aucun changement important de l'activité corticale spontanée. Cependant, l'efficacité du courant polarisant pouvait le plus souvent être mise en évidence par des modifications des réponses acoustiques à une série de brefs claquements.

Une polarisation négative de la région acoustique (cathode voisine des électrodes de dérivation) est en effet souvent suivie d'un accroissement de l'amplitude des réponses primaires et de façon plus constante de l'apparition ou de l'augmentation de l'« afterdischarge » consécutive qui se présente alors soit sous

forme d'ondes régulières serrées d'amplitude moyenne, soit sous forme de pulsations en petit nombre, mais de grande amplitude.

Cette action très nette quelques secondes après l'établissement du courant, disparaît généralement au cours d'une polarisation prolongée (5 à 10 minutes) et peut même faire place à un effet dépresseur, sur les réponses et sur l'activité spontanée, qui persiste encore quelques minutes après retour aux conditions normales ; souvent cette phase est elle-même suivie d'une période d'exaltation passagère de l'activité au cours de laquelle une négativation n'a plus qu'une influence dépressive.

Par contre, si l'anode est placée sur la région acoustique, on observe parfois une dépression de l'activité spontanée et dans ce cas encore, de façon beaucoup plus constante, une modification des réponses acoustiques au claquement ; pour la réponse primaire, les effets sont variables mais toujours les ondes intermédiaires sont totalement abolies.

En résumé, nos recherches mettent nettement en évidence une influence dépressive de l'anode sur l'« afterdischarge » une influence favorisante de la cathode ; tout se passe comme si la dépolarisation d'une masse neuronique facilitait les décharges électriques cellulaires et leur synchronisation.

Toutefois, ces résultats, très nets au début d'une expérience, disparaissent et même parfois s'inversent (en particulier les effets de la cathode) sur un cortex soumis à plusieurs polarisations et dépolarisations successives. Ces variations doivent vraisemblablement être attribuées à la lenteur de dissipation des effets de l'électrotonus révélée par les fluctuations spontanées de l'activité corticale et des réponses acoustiques pendant une période de plusieurs minutes (parfois plus de 10 minutes) à la suite d'une négativation prolongée du cortex acoustique ; ces réactions de longue durée peuvent être rapprochées du phénomène de rétention de la négativité dans certains nerfs amyéliniques décrit par LEVIN [314] et FURUSAWA [221]. L'action du courant continu sur le cortex dépend vraisemblablement du degré de polarisation des neurones corticaux, l'existence de conditions initiales assez constantes chez les animaux normaux pourrait expliquer l'identité des premiers effets observés.

En ce qui concerne l'amplitude de la réponse primaire, la diversité des résultats ne nous permet aucune conclusion. Une des grosses difficultés de l'analyse de telles recherches est l'impos

sibilité de délimiter l'aire d'action de chacune des électrodes de polarisation dans une masse cellulaire aussi complexe que le cerveau. On peut vraisemblablement admettre que chaque électrode a sous sa dépendance les couches neuroniques superficielles placées à son voisinage immédiat ; mais, il est aussi possible qu'une transmission directe du courant en profondeur, nous oblige à situer ailleurs les électrodes physiologiques, nous n'observerions alors que la résultante de deux effets opposés, sans pouvoir dire lequel est prédominant dans l'aire étudiée.

β Action sur les neurones médullaires.

La netteté des effets du courant constant sur les phénomènes corticaux d' « afterdischarge » permet de supposer l'existence d'une action de même nature sur les réactions réflexes des cellules nerveuses de la moelle. La disposition même des neurones médullaires plus favorable à une influence élective de chacune des deux électrodes facilite beaucoup l'interprétation du phénomène. Aussi, avons-nous entrepris cette étude sur la moelle des Batraciens, enregistrant comme précédemment les contractions réflexes d'un muscle de la cuisse, le plus souvent le semi-tendineux.

Le courant polarisant appliqué sur la moelle par l'intermédiaire de deux électrodes impolarisables, fils d'argent chlorurés, était établi progressivement comme dans les recherches sur le cortex. Un point particulièrement important dans de telles expériences est la détermination de l'électrode active. Suivant la position respective des deux électrodes, il est en effet possible d'obtenir, soit une action nettement prédominante de l'une des électrodes sur le phénomène étudié soit au contraire la résultante complexe, variable et plus ou moins nette d'actions opposées. De nombreux essais nous ont montré la nécessité absolue de placer une des électrodes directement au contact de la moelle lombaire mise à nu sur une longueur de 2 à 3 mm. Dans ces conditions, les résultats obtenus sont indépendants de la position de la deuxième électrode que nous avons généralement placée dans la bouche. Des courants trop intenses ont un effet irréversible conduisant rapidement à l'inexcitabilité des neurones,

aussi avons-nous employé généralement des courants variant de 0 à 2 volts, très rarement 4 volts, fournissant à travers les neurones 25 à 30 microampères. Les résultats de ces recherches peuvent être classés en 3 groupes.

1° Parfois, au cours de l'établissement progressif du courant polarisant (cathode sur la moelle) et après quelques secousses musculaires brèves, se produit une brusque contraction de grande amplitude, si l'on maintient alors constante l'intensité du courant, tantôt le muscle revient lentement au repos, tantôt, par contre, après une décontraction partielle assez rapide, il présente une contraction soutenue entrecoupée de secousses secondaires d'amplitude variable et le retour du muscle à son état initial nécessite plusieurs minutes.

Une telle réaction intense et prolongée ne semble pas liée à l'existence de conditions spéciales, ou à un état particulier de l'animal ; elle représente vraisemblablement un phénomène général qui se produit, dès que se trouve atteinte pour la majorité des neurones, une intensité seuil du courant polarisant (très variable avec les animaux). Cette réaction a toujours lieu pour un seuil plus bas à l'ouverture qu'à la fermeture du courant, quand la cathode est sur la moelle, par contre les résultats sont inverses quand l'électrode médullaire est l'anode.

2° Cependant, dans la limite des voltages employés pour ne pas léser les neurones médullaires (0 à 4 volts), il est généralement possible d'établir le courant polarisant sans provoquer aucune contraction musculaire. Parfois après un temps de latence qui peut être considérable (généralement 5 à 20 secondes, parfois aussi 50 à 60 secondes), apparaissent quelques brèves secousses musculaires de faible amplitude, dans certains cas, le muscle reste ensuite au repos, dans d'autres au contraire, ces faibles contractions sont le signe précurseur d'une importante décharge identique à celle que nous avons décrite précédemment. Dans toutes nos expériences, ces réponses tardives du muscle ne se sont produites que pendant l'action de la cathode sur la moelle.

3° Souvent le courant polarisant (cathode sur la moelle) est apparemment sans effet, mais son action peut toujours être mise en évidence par une excitation réflexogène de la moelle. Une volée d'influx sensitifs suffit parfois, à provoquer, après une réponse réflexe sensiblement normale, et avec une latence qui souvent atteint 30 et 60 secondes, une contraction soutenue d'amplitude

croissante et de longue durée, comme celles que nous avons déjà décrites (fig. 12). Dans ce cas souvent, l'augmentation lente

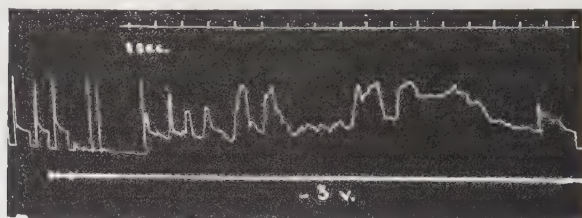


FIG. 12. — Myogramme du muscle semi-tendineux d'une grenouille spinale. Avant le trait horizontal blanc : contractions réflexes provoquées par la sommation de deux chocs d'induction de rupture (intervalle : 7 millisecondes) appliqués sur le bout central du nerf sciatique homolatéral, cylindre inscripteur arrêté entre deux contractions. Le trait blanc indique une période de polarisation négative (3 volts) des neurones lombaires. Au cours de cette polarisation la première contraction réflexe n'est pas modifiée mais elle est suivie de quelques brèves secousses spontanées puis d'une contraction soutenue de longue durée (enregistrée sur cylindre tournant de façon continue).

Temps en secondes en haut du tracé.

de l'amplitude de la contractions met nettement en évidence le recrutement progressif de neurones moteurs de plus en plus nombreux, en même temps des groupes de décharges synchrones



FIG. 13. — Même expérience que pour la figure 12 sur un autre animal. La première contraction réflexe au cours du catélectrotonus est ici suivie d'une longue série de brèves secousses (enregistrées sur cylindre arrêté).

séparés par de longues pauses peuvent se traduire par des séries de contractions secondaires rapides. Parfois seules, ces décharges

périodiques de basse fréquence se manifestent sous forme de contractions brèves se succédant au rythme de 10 à 20 par minute pendant plusieurs minutes (fig. 13).

Dans le cas le plus général, les effets d'une polarisation médullaire modérée sont beaucoup moins intenses. Ils se manifestent

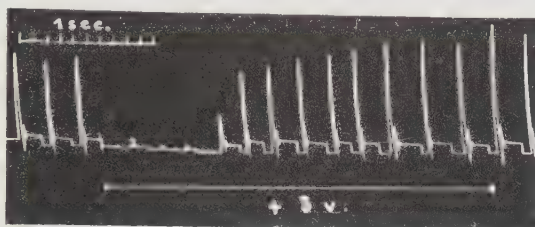


FIG. 14. — Action d'une polarisation positive des neurones médullaires d'une grenouille spinale sur les contractions réflexes du muscle semi-tendineux. Les excitations réflexogènes (deux chocs d'induction de rupture, d'intervalle 7 millisecondes) sont appliquées, toutes les deux minutes, sur le bout central du nerf sciatique homolatéral (cylindre inscripteur arrêté après chaque contraction). Le sens du courant polarisant et son voltage en volts sont indiqués sous le trait horizontal blanc qui signale sa durée d'application. Temps en secondes en haut du tracé.

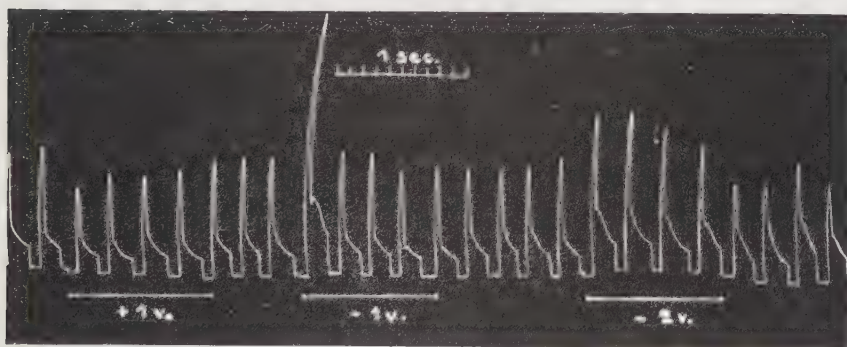


FIG. 15. — Action de l'anélectrotonus et du catélectrotonus sur les contractions réflexes du semi-tendineux d'une grenouille spinale. Mêmes conditions d'expérience que pour la figure 14.

uniquement sur la réponse réflexe et portent de façon à peu près élective sur l' « afterdischarge » des muscles toniques. Nous n'avons pas étudié systématiquement les modifications de l'amplitude de la contraction, souvent elle est augmentée sous l'influence du catélectrotonus et diminuée au début d'un anélectrotonus (fig. 14 et 15), pourtant des effets inverses, bien que

moins nets ont aussi été observés, enfin, souvent, la réponse ne subit aucune variation d'amplitude.

Cependant, dans des conditions expérimentales un peu différentes des nôtres, étude chez la grenouille spinale du réflexe croisé des pattes postérieures provoqué par une série d'excitations électriques d'intensité seuil et de fréquence relativement faible (1 à 20 par seconde), L. et M. LAPICQUE [311] ont observé que l'intensité de la réponse réflexe n'est jamais modifiée par le passage le long de la moelle d'un courant constant descendant (anode céphalique), mais qu'elle est par contre régulièrement accrue par un courant ascendant. Toutefois, cette influence facilitante du courant constant très nette pour les réflexes provoqués par des stimuli de faible fréquence, s'atténue considérablement à mesure que l'intervalle des excitations réflexogènes diminue ; ce seul fait pourrait expliquer en partie la différence de nos résultats.

De plus, les effets observés par LAPICQUE dépendent uniquement du sens du courant constant le long de la moelle et nullement de la position d'une des électrodes à proximité de certains neurones spinaux ils ne peuvent donc pas être rapportés à une action polaire (LAPICQUE L. et M.). Par contre, ainsi que nous l'avons déjà signalé, la constance des modifications de l'« afterdischarge » n'est assurée que par un contact direct de l'électrode active avec les neurones lombaires mis à nu. Dans ces conditions, la seule action constante d'une polarisation médullaire porte sur l'« afterdischarge » des muscles toniques, augmentation par le catélectrotonus, diminution par l'anélectrotonus (fig. 15, 16 et 17).

L'absence totale de modification de la durée de la contraction réflexe d'un muscle non tonique, que nous avons souvent enregistrée simultanément, montre qu'il s'agit d'une action élective du courant constant sur certains neurones particuliers à l'arc réflexe des muscles toniques présentant une aptitude particulière au fonctionnement rythmique (fig. 17).

Dans toutes nos expériences, les excitations réflexes ont été faites toutes les deux minutes, l'effet de la polarisation se manifeste généralement dès la première réponse et persiste dans le cas de l'anode comme dans celui de la cathode, soit invariable, soit lentement décroissant, pendant toute la durée de passage du courant constant (parfois très longue 8 à 10 minutes). Le

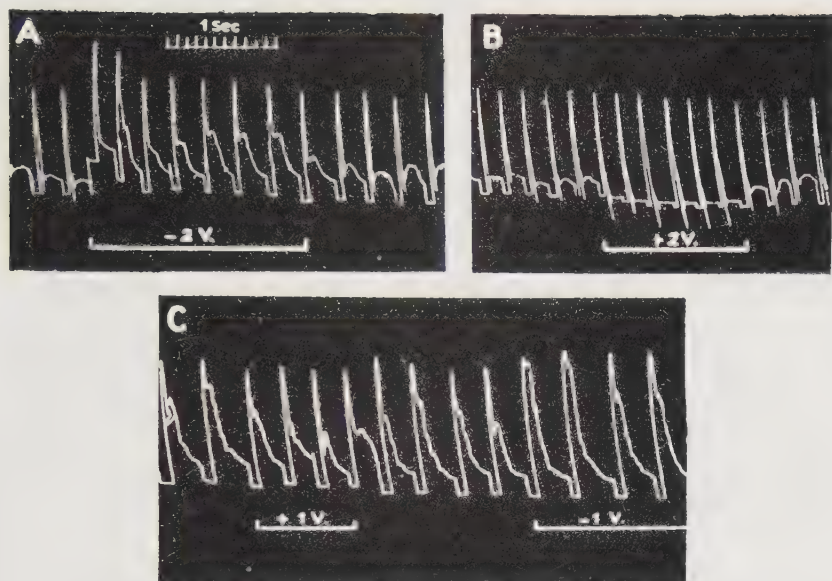


FIG. 16. — Action renforçatrice du catélectrotonus (A) et dépressive de l'anélectrotonus (B), sur l'« afterdischarge » réflexe du muscle semi-tendineux d'un crapaud spinal.

C. — Même expérience sur un autre animal.

Conditions d'expérience : voir légende fig. 14).

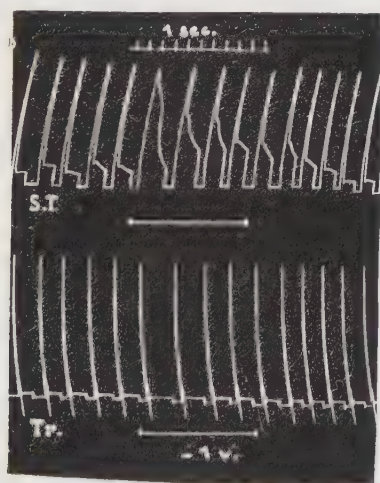


FIG. 17. — Enregistrement simultané des contractions réflexes des muscles semi-tendineux (S. T.) et triceps (Tr.) d'un crapaud spinal. Action du catélectrotonus.

Conditions d'expérience : voir légende fig. 14.

seuil de l'action du courant polarisant sur l' « afterdischarge » des muscles toniques et toujours plus bas pour le catélectrotonus que pour l'anélectrotonus.

De plus, dans la marge relativement étroite, des intensités compatibles avec le bon fonctionnement des neurones médullaires l'importance de l'effet est fonction de l'intensité du courant polarisant.

Voici, à titre d'exemple, les résultats d'une expérience :

- + 0,3 volts sans action,
- + 0,5 volts dépression passagère de l' « afterdischarge »,
- + 0,8 volts dépression importante et durable.

Cette proportionnalité entre l'intensité de l'excitation et son effet, constante pour l'anélectrotonus, apparaît moins nettement pour le catélectrotonus ; dans ces cas, deux effets opposés semblent être mis en jeu. C'est ainsi que, lorsqu'on augmente l'intensité du courant polarisant, même dans les limites où il ne se produit aucune décharge médullaire prolongée, l'amplitude de la première réponse réflexe est quelquefois fortement accrue, dans ce cas, l'augmentation de l' « afterdischarge » par le catélectrotonus est parfois alors limitée à cette première réponse (fig. 15, premier effet d'une polarisation de — 1 volt). Les accroissements les plus nets de l' « afterdischarge » correspondent généralement à des réponses primaires d'amplitude peu modifiée, tout se passe comme si, non seulement l'activité rythmique des cellules nerveuses médullaires, mais aussi la réponse unique synchrone des motoneurones limitait leur capacité au fonctionnement répété.

D'autre part, l'action de la cathode ne se manifeste généralement plus après une série de contractions spontanées ou provoquées telles que celles que nous avons décrites ; alors même que l'amplitude de la réponse réflexe est normale, l' « afterdischarge » n'est pas augmentée et parfois est déprimée (fig. 13). Cependant, dans toutes les expériences où nous avons prolongé la polarisation, au delà de 8 ou 10 minutes après la fin de décharges médullaires intenses, nous avons observé un retour progressif de l' « afterdischarge » à sa valeur initiale et même une augmentation.

La diminution de l' « afterdischarge » après une phase d'activité exagérée pourrait être expliquée par une action dépres-

sive de la cathode sur la rythmicité neuronique pour des courants d'intensité suffisante. Toutefois, l'augmentation tardive de l' « afterdischarge », observée au cours d'une polarisation prolongée, à la suite d'une phase de diminution s'oppose à une telle interprétation et semble plutôt en faveur d'une dépression de l'activité rythmique par un phénomène de fatigue qui disparaîtrait progressivement après un temps d'inactivité. Dans toutes nos expériences, en effet, la dépression de l' « afterdischarge » a été secondaire à une phase d'exaltation de la rythmicité. Il est d'ailleurs probable que sur une moelle normalement irriguée, comme c'est le cas dans nos recherches, le courant constant n'a pas des effets aussi durables que sur un organe isolé, et que des mécanismes de régulations interneuroniques ramènent rapidement la polarisation à un niveau initial qui, dans les conditions normales, doit être sensiblement constant.

L'hypothèse de dépression par fatigue n'est cependant pas entièrement satisfaisante, car l'action de la cathode sur l' « afterdischarge » disparaît non seulement après une activité rythmique exagérée des motoneurones, mais aussi après une réponse réflexe primaire d'amplitude accrue (fig. 15). Peut-être faut-il faire intervenir l'action d'une substance labile libérée par chaque neurone en activité (acétylcholine, potassium) qui, excitant à faible dose l'activité rythmique deviendrait dépressive à concentration plus forte, en particulier sur des neurones peut être sensibilisés par une dépolarisation.

En résumé, en ne tenant pas compte des effets tardifs, nous pouvons dire que le catélectrotonus favorise l'activité rythmique de la cellule nerveuse, l'anélectrotonus la contrarie.

Par une autre méthode, enregistrement des potentiels d'action de quelques fibres d'une racine spinale antérieure de grenouille, MATTHEWS [351] est arrivé à une conclusion identique : une dépolarisation des motoneurones de l'ordre d'un microampère par mm² produit leur décharge rythmique et la fréquence des réponses élémentaires augmente avec l'intensité du courant de 0 à 40 et même 70 par seconde.

Il est évident que nos résultats basés sur l'observation de la contraction d'un muscle, ne sont qu'une traduction incomplète de ce qui se passe dans les neurones médullaires. Les fibres musculaires ne peuvent, en effet, être mises en action que par les décharges synchrones de fréquence suffisante d'un grand nombre

de neurones. C'est précisément au temps nécessaire à l'élaboration de telles décharges que correspond la latence, parfois considérable, qui s'écoule entre le début de la polarisation ou de l'excitation réflexogène et l'apparition de la contraction soutenue, il est certain qu'une activité rythmique apparaît dans de nombreux neurones longtemps avant que la réponse du muscle ne la mette en évidence. Les contractions d'amplitude lentement croissante que nous avons observées au cours d'une dépolarisation médullaire témoignent d'une mise en jeu progressive de neurones de plus en plus nombreux, qui ne représente sans doute que la dernière étape d'un processus de recrutement par facilitation, fortement accru par le catélectrotonus. La plupart des cellules nerveuses médullaires ne sont donc pas excitées directement par une négativation médullaire ou par une volée d'influx réflexogènes, mais elles entrent plus tardivement en action sous l'influence d'une facilitation de proche en proche, favorisée par l'action de la cathode.

Par quel mécanisme le courant constant exerce-t-il ses effets ? Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons que formuler des hypothèses. Peut-être faut-il invoquer des modifications de la perméabilité cellulaire favorisant la libération, ou l'action d'un médiateur chimique, facteur de rythmicité. Cette hypothèse, peut-être prématurée, repose cependant sur quelques faits expérimentaux bien établis. Une modification de la perméabilité cellulaire par le courant constant a, en effet, pu être mise en évidence sur le muscle où elle se traduit par une libération importante du potassium intracellulaire au niveau de la cathode (BUREAU [138]). D'autre part, on sait que certaines cellules nerveuses en activité libèrent une substance labile (acétylcholine) dont nous verrons l'action favorisante sur la rythmicité, or le potassium, outre son action excitante propre sur les neurones, exerce un effet inhibiteur sur la destruction estérasique de l'acétylcholine. Cette hypothèse d'un mécanisme humoral de production de la rythmicité permettrait d'expliquer les diverses modalités d'action de l'électrotonus et aussi des stimuli électriques brefs producteurs d'une « afterdischarge ».

II. — ACTION DE FACTEURS CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

1° Action des anesthésiques.

a) ACTION SUR LES NEURONES CORTICAUX.

Indépendamment l'un de l'autre, BERGER et BREMER, étudiant l'action de divers anesthésiques sur l'activité rythmique de la cellule nerveuse, ont mis en évidence les différences frappantes des oscillogrammes corticaux et des réponses neuroniques aux stimulations sensorielles au cours de la narcose éthérique et du sommeil barbiturique.

A faible dose, éther et chloroforme provoquent une dépression de l'amplitude des ondes corticales et une augmentation importante de leur fréquence ; ce stade de l'activité neuronique correspond chez l'homme à la période d'excitation de la narcose (BERGER [58-65-66]).

Sur un encéphalogramme normal complexe et variable comme c'est le cas chez l'animal éveillé, particulièrement le lapin, l'inhalation d'éther provoque généralement d'abord une disparition des grandes pulsations irrégulières (BARTLEY et BISHOP [54], ADRIAN et MATTHEWS [22]) puis dans tous les cas, l'apparition d'une succession continue d'ondes brèves, 30 à 40 par secondes, parfois davantage, auxquelles se superposent de temps en temps de plus grandes pulsations dont l'amplitude décroît à mesure que la narcose se poursuit (BERGER [58-65-66], BREMER [102-103-108-109], FORBES, DERBYSHIRE, REMPEL et LAMBERT [214], DERBYSHIRE, REMPEL, FORBES et LAMBERT [157]). L'activité électrique des neurones cérébelleux se montre encore plus sensible à l'action dépressive de l'éther (Dow [161]).

A dose modérée, les barbituriques, pernocton, évipan (BER-

GER), somnifène, dial (BREMER [102-103-108-109], nembital (DERBYSHIRE, REMPEL, FORBES et LAMBERT [157]), uréthane (DROHOCKI [168]) provoquent aussi une rapide modification de l'électroencéphalogramme. Les ondes brèves disparaissent, les ondes lentes de grande amplitude deviennent plus fréquentes et se groupent en trains fusiformes.

Au cours d'une narcose plus profonde (chez le chat, injection de 4 cg. de dial par kg.) ces groupes se répètent avec une régularité remarquable, et les pauses qui les séparent deviennent d'autant plus longues que la dose de narcotique injecté est plus grande.

L'administration de fortes doses est finalement suivie d'une dépression de l'activité spontanée (DERBYSHIRE, REMPEL, FORBES et LAMBERT [157], GERARD, MARSHALL et SAUL [229-230]).

Une exagération de la sensibilité aux narcotiques des neurones corticaux dans certaines conditions pathologiques rend vraisemblablement compte de l'action uniquement dépressive du luminal et du bromure de sodium sur l'amplitude et la fréquence des ondes de crise dans le petit mal (LENNOX, GIBBS et GIBBS [313]).

L'oscillogramme cortical au cours de la narcose barbiturique présente, ainsi que l'ont fait remarquer BERGER et BREMER, une ressemblance frappante avec celui de l'homme à l'état de repos sensoriel et mental (BERGER) ou de sommeil naturel (ADRIAN et YAMAGIWA [26]) et avec celui de la préparation « cerveau isolé » du chat privé, par une section mésentencéphalique du tronc cérébral, de la presque totalité de ses afférences sensitives (BREMER [101-109]).

Ces analogies ont conduit BERGER et BREMER à supposer que les barbituriques à dose anesthésique créent par un bloc synaptique une véritable « déafférentation » corticale, hypothèse qui permet d'expliquer la régularité de l'activité spontanée du cortex ainsi soustrait à l'action perturbatrice continue des stimuli sensoriels. Comme le fait remarquer BREMER [109-113], on ne doit toutefois pas penser que les neurones corticaux échappent à l'action du narcotique. En effet, l'animal anesthésié au dial présente une sensibilité beaucoup plus grande que l'animal normal à l'effet dépresseur de l'éther. D'autre part, l'injection de doses successives de dial est aussi, finalement suivie d'un affaiblissement marqué des ondes corticales. Enfin, les dosages de barbituriques dans des portions de tissu nerveux ont révélé leur pré-

sence, bien qu'en quantités inégales, dans toutes les régions du cerveau.

Il faut donc admettre que pendant la narcose certains éléments nerveux particulièrement sensibles ne peuvent plus être mis en jeu par les influx d'origine sensorielle. Il est permis de penser qu'un tel blocage n'a pas lieu pour l'ensemble des voies corticales en une région assez nettement délimitée, pour qu'il soit possible d'observer simultanément au delà et en deçà d'une zone de séparation deux types différents d'activité spontanée. C'est vraisemblablement la raison pour laquelle l'action des différents narcotiques sur l'activité électrique cérébrale se manifeste en même temps au niveau du cortex et du thalamus ainsi que l'ont observé SPIEGEL [435] pour le dial, ДРОГОСКИ [170] pour plusieurs anesthésiques (uréthane, amytal, nembutal, avertine, hydrate de choral, éther).

De l'ensemble des observations précédentes on peut déjà conclure que les anesthésiques volatiles exercent une influence dépressive directe sur les neurones corticaux, les barbituriques par contre n'ont un tel effet qu'à forte dose, et semblent exercer leur action anesthésique par un blocage des influx sensitifs.

L'étude des réactions aux stimulations sensorielles des neurones soumis à ces deux catégories de narcotiques nous permettra de mieux comprendre le mode d'action de ces corps.

Parallèlement à la dépression des pulsations spontanées, on observe sous l'action de l'éther un affaiblissement progressif des réponses corticales aux stimulations sensitives : excitation du nerf sciatique (DERBYSHIRE, REMPEL, FORBES et LAMBERT [157]), excitation auditive (BREMER [103]). L'étude des réactions de l'aire acoustique du chat à de brefs claquements répétés (2 à 3 par seconde), permet de constater que l'éther ne modifie pas qualitativement les caractères des réponses dont les deux éléments, onde primaire et « afterdischarge », subissent une dépression simultanée jusqu'à complète extinction au cours d'une narcose profonde. D'autre part, l'augmentation de fréquence des pulsations spontanées, par un stimulus sonore continu (sifflet) persiste très longtemps pendant l'anesthésie à l'éther.

Au contraire, sous l'action du dial, la réaction aux claquements est profondément modifiée ; chaque réponse est réduite à la grande onde primaire initiale, l'« afterdischarge » est toujours supprimée ; l'accélération de l'activité spontanée par le sifflet

est rapidement abolie par des doses même modérées de barbiturique. Tout se passe comme si le stimulus sonore n'était plus capable d'accélérer l'activité rythmique des neurones corticaux.

Des résultats identiques ont été obtenus chez l'animal endormi au dial pour les réactions de l'*area centralis*, à la stimulation tactile ou douloureuse d'un membre (BREMER [102-103]) ou à l'excitation électrique d'un nerf sensible (DERBYSHIRE, REMPEL, FORBES et LAMBERT [157]). Sous l'action d'une volée d'influx synchrones produite par un choc d'induction bref et intense appliqué sur un nerf sensitif important (sciatique), seule la réaction primaire persiste sous forme d'une grande onde. Cette réponse peut même, en raison de la dépression de l'activité corticale spontanée pendant une narcose profonde, être plus nette que chez l'animal moins complètement endormi. Des doses élevées de barbiturique finissent par abolir toute réaction ; les réponses sensorielles normales à un claquement sonore par exemple, qui représentent évidemment un stimulus beaucoup moins intense que l'excitation électrique directe d'un nerf sensible, disparaissent les premières. Parfois alors, au début d'une série de claquements, on observe un train d'ondes de basse fréquence identique aux groupes spontanés et qui semblent être provoqués prématurément par le stimulus.

b) ACTION SUR LES NEURONES MÉDULLAIRES.

Les deux modes d'action si différents de l'éther et des barbituriques sur les réactions neuroniques aux excitations sensitives peuvent aussi être mis en évidence sur les cellules nerveuses médullaires de Batraciens (étude des réponses réflexes d'un muscle tonique, le semi-tendineux, à une brève stimulation électrique du nerf sciatique homolatéral).

Après une phase brève, d'ailleurs inconstante de stimulation des neurones médullaires, se traduisant par une augmentation de la réponse réflexe (fig. 18), l'éther exerce toujours une action dépressive simultanée sur les deux éléments de la contraction réflexe : réponse primaire et « afterdischarge ». Par contre, les barbituriques (BREMER et MOLDAVER [123]), même à faible dose, abolissent électivement l'« afterdischarge » alors que l'amplitude de la contraction n'est souvent pas modifiée (fig. 22 et 23).

La différence des réactions de la cellule nerveuse aux excitations sensorielles au cours de l'anesthésie à l'éther et du sommeil barbiturique permettent d'expliquer le contraste frappant des oscillogrammes corticaux sous l'action de ces deux groupes de narcotiques et sont du plus haut intérêt dans l'étude du problème de la narcose.

La fréquence élevée et l'amplitude déprimée des ondes corticales de l'animal soumis à l'action de l'éther résultent vraisemblablement de la coexistence de l'effet dépresseur direct du narcotique et de l'action excitante des influx extero et proprioceptifs

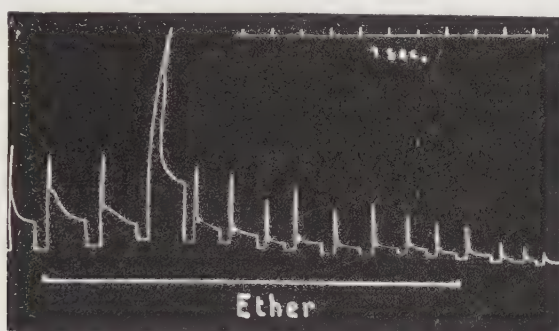


FIG. 18. — Action de l'éther sur les contractions réflexes du semi-tendineux d'une grenouille spinale provoquées par la sommation de deux chocs d'induction de rupture (intervalle : 7 millisecondes) portés, toutes les deux minutes, sur le bout central du nerf sciatique homolatéral. Durée d'action de l'éther (tampon de coton imbibé d'éther placé à côté de l'animal sous un entonnoir recouvrant la partie antérieure indiquée par le trait horizontal blanc.

qui arrivent encore de façon continue au cortex. Par contre, les barbituriques, à dose modérée, ne dépriment nullement les ondes spontanées neuroniques. L'activité corticale acquiert alors une régularité saisissante et l'oscillogramme rappelle, comme nous l'avons déjà dit, celui de l'animal soustrait par une section mésentencéphalique à l'action perturbatrice des influx sensitifs. Or, les stimuli sensoriels continus sont manifestement sans action sur le cortex de l'animal barbiturisé ; les influx résultant des multiples excitations sensorielles incessantes ne sont en effet jamais synchronisés comme ceux que provoque un bref claquement sonore ou un choc d'induction appliqué sur un nerf sen-

sible, par suite, on peut admettre que l'écorce de l'animal soumis à un barbiturique, est pratiquement « déafférentée ». Ces différents faits expérimentaux sont par contre difficilement explicables par l'interprétation récente de la narcose donnée par ДРОНОК [163-165-166-167]. Cet auteur, ayant mis en évidence dans le cortex l'existence simultanée de fréquences pulsatiles nombreuses, admet que chacune est caractéristique de l'automatisme d'un groupe donné de neurones. Par suite, les modifications de l'activité corticale sous différentes influences résulteraient uniquement d'une action élective excitante ou inhibitrice sur l'un ou l'autre de ces « automatismes ». La narcose, en particulier, supprimerait graduellement plusieurs d'entre eux, n'en laissant dans certains cas subsister qu'un seul, ce qui lui permettrait de se manifester dans toute sa régularité.

En réalité, le sommeil barbiturique semble vraiment comporter dans son déterminisme immédiat, un blocage de la transmission des influx corticipètes. A quel niveau du névraxe cette modification a-t-elle lieu ?

Les données anatomopathologiques et la constatation d'une fixation particulièrement importante des barbituriques sur le diencéphale (KEESER [296-297]) permettaient de supposer l'existence d'un blocage thalamique des influx corticipètes. Cependant, une telle interprétation ne rend pas compte de l'action différentielle des barbituriques sur les deux éléments de la réponse aux stimulations acoustiques. Pour BREMER [109], la structure corticale elle-même peut fournir une explication de ces faits ; les fibres afférentes du cortex (cylindraxes des neurones thalamiques) s'articulent en effet avec les grandes cellules pyramidales de deux façons (CAJAL [393]), soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire de neurones intercalaires (grains) des couches superficielles du cortex (petites cellules pyramidales et cellules à cylindraxe court). On peut alors supposer que dans les réponses sensorielles corticales, la grande onde est l'expression du fonctionnement de l'arc sensitif direct, l'« afterdischarge » et l'accélération de l'activité spontanée la manifestation de l'activité des neurones intercalaires des couches superficielles.

La grande sensibilité aux barbituriques de certains neurones intercalaires a effectivement été bien établie dans le cas de la moelle. Ces corps abolissent en effet l'« afterdischarge » des réflexes spinaux qui dépend vraisemblablement de l'activité

des neurones intercalaires spinaux (BREMER et MOLDAVER [123]) enfin, les barbituriques ont aussi une action élective sur le deuxième sommet de la courbe de sommation de ces mêmes réflexes, sommet tardif que BREMER et MOLDAVER [119] ont rattaché au fonctionnement des neurones intercalaires.

L'ensemble de ces faits permet de penser que si certains narcotiques, comme l'éther, agissent par dépression directe de l'activité des neurones corticaux, les barbituriques exercent leur action par un blocage des influx corticipètes au niveau de neurones intercalaires particulièrement sensibles, blocage qui aurait donc son siège dans le cortex lui-même.

Il est d'ailleurs probable que ces deux modes d'action des anesthésiques résultent uniquement de la différence plus ou moins grande de sensibilité à ces corps des neurones intercalaires et des autres cellules corticales, ce qui expliquerait la nécessité de doses plus ou moins fortes de narcotique pour abolir le fonctionnement des uns et des autres. Cette différence de sensibilité, très importante dans le cas des barbituriques, serait peu marquée pour les narcotiques volatiles. Cependant, elle se manifeste peut-être, au début et à la fin de l'anesthésie à l'éther, par l'apparition généralement de courte durée d'ondes lentes périodiques, telles que celles décrites par ДРОНОК [170], forme d'activité qui pourrait indiquer que les neurones intercalaires sont aussi dans ce cas les plus sensibles à l'éther et les premiers atteints.

2° Action des substances convulsivantes.

a) ACTION SUR LES NEURONES CORTICAUX.

Les substances excitantes du système nerveux exercent une action particulièrement nette et intense sur les pulsations électriques spontanées de la cellule nerveuse corticale. A dose convulsivante, leurs effets sont de deux sortes :

- 1) Modification des caractères des ondes (forme, amplitude, fréquence) ;
- 2) Modification des interrelations des différentes aires corticales et facilitation de l'irradiation des ondes d'une région à l'autre.

D'une façon générale, l'application sur le cortex ou l'injection intraveineuse de ces produits est suivie de l'abolition plus ou moins complète des ondes normales et de l'apparition de pulsations de grande amplitude, de fréquence relativement basse, qui, dans certaines conditions, semblent se propager sur une grande étendue de la surface corticale. Cette action a été mise en évidence chez le chat et le lapin pour différents poisons : thujone (ADRIAN et MATTHEWS [22]) ; picrotoxine, caféine, cardiazol, morphine, cocaïne (FISCHER [206], FISCHER et LOWENBACH [208-209]). La strychnine, poison convulsivant typique, a fait l'objet des recherches les plus nombreuses et les plus complètes, chez les Mammifères (BARTLEY [47], KORNMULLER [303], DUSSER de BARENNE et Mac CULLOCH [178], BREMER [102-105] MORUZZI [364], CLAES [142]), les Oiseaux (pigeon) et les Reptiles (tortue) (BREMER, DOW et MORUZZI [118]).

Nous avons nous-même étudié l'action de ce corps sur l'activité corticale du chat sans anesthésie (préparation « encéphale isolé ») aussi prendrons-nous la strychnine comme type de produits convulsivants. L'action de la strychnine se manifeste aussi bien après application sur le cortex d'une solution de concentration convenable au niveau des électrodes de dérivation, qu'après injection intraveineuse ou intraartérielle. Ce dernier procédé nous a permis de suivre plus facilement les différents stades de l'intoxication strychnique. Le premier symptôme se manifeste généralement 3 à 5 minutes après injection intracarotidienne d'une dose voisine de 10 γ , par une simple intensification de l'activité corticale spontanée, cet effet est d'autant plus net que l'activité initiale est moins intense. L'injection de doses plus fortes (15 γ — 25 γ) est suivie de l'apparition de grandes pulsations se détachant de l'activité spontanée encore peu modifiée, et ressemblant au début à des ondes alpha de dimensions exceptionnelles (*fig. 19 hors texte*). Enfin, des doses beaucoup plus fortes (100 γ - 200 γ) provoquent une exagération énorme de l'amplitude de ces pulsations qui deviennent plus fréquentes et se succèdent avec une régularité remarquable, soit isolées, soit en groupes (*fig. 8 D et E et 19 hors texte*), tandis que l'activité intercalaire semble à peu près supprimée. Parfois, se produisent de brusques décharges convulsives formées de grandes ondes en succession rapide qui, après leur arrêt également brusque, laissent le cortex dans un état de dépression profonde.

Ces différents degrés de l'action corticale de la strychnine ont été observés aussi après application locale de solution de concentrations variées $\left(\frac{1}{1.000} \text{ à } \frac{1}{100}\right)$ (BREMER [102-105]). Les premiers stades sont, toutefois, plus difficiles à saisir et souvent le dernier seul se manifeste avec netteté. Par contre, dans ce cas, l'action est plus rapidement et plus complètement réversible ; généralement, au bout d'une heure ou deux, l'activité a repris ses caractères normaux. Le procédé de badigeonnage du cortex présente, de plus, le grand avantage de permettre de réaliser une action localisée. Les grandes ondes strychniques ainsi produites, parfois strictement limitées à la région strychnisée, ne se propagent, en effet, que dans les limites d'une même zone fonctionnelle et n'ont de répercussion à distance que dans des aires rattachées fonctionnellement à la première par des voies de synergie normales (ECTORS [195], DUSSEY de BARENNE et Mac CULLOCH [178], GOZZANO [247], MORUZZI [364]). Ainsi l'application très localisée de doses convenables de strychnine, sur une région donnée du cortex sensitivo-moteur, n'est suivie d'une modification d'activité que dans les limites de l'aire traitée, par exemple l'aire du bras, et nullement dans les zones fonctionnelles voisines, telles les aires de la face ou de la jambe (DUSSEY de BARENNE et Mac CULLOCH [178]).

Les différentes zones corticales présentent d'ailleurs des sensibilités variables aux substances excitantes (KORNMEYER [305], GOZZANO [246]). C'est ainsi que le badigeonnage de la région précentrale du lapin avec une solution de strychnine de 0,5 % produit de grandes pulsations convulsives localisées à cette région tandis que la même application sur l'*area striata* est sans effet. Par contre, le chlorhydrate de mescaline à la même concentration provoque une activité convulsive de l'*area striata*, mais n'a aucune influence sur la région précentrale.

L'apparition des grandes ondes dans une région corticale motrice après strychnisation, est souvent suivie de décharges d'influx moteurs, décharges qui deviennent convulsives quand les pulsations acquièrent elles-mêmes le caractère de crise. C'est ainsi qu'après strychnisation de la région du mouvement des paupières du gyrus sigmoïde antérieur, chaque pulsation suffisamment ample est accompagnée d'un mouvement des paupières (BREMER [105]). L'apparition d'un effet moteur dépend à la fois

de l'amplitude des pulsations et de leur fréquence, fait que BREMER explique par le rôle joué, comme facteur déterminant de la décharge d'influx, par l'importance de chaque volée et par le nombre et l'intervalle des volées qui actionnent d'emblée ou par addition latente les centres moteurs bulbaire et médullaire.

Ainsi que nous l'avons déjà dit, l'activité électrique du cortex strychnisé est caractérisée par l'existence d'ondes de grande amplitude et par la dépression plus ou moins complète des pulsations normales. Il ne semble toutefois pas que l'on puisse attribuer à des neurones différents ces deux modes d'activité. En effet, les pulsations strychniques apparaissent, du moins au début de l'action, très semblables aux ondes alpha et divers résultats expérimentaux autorisent à penser qu'elles sont l'expression d'une synchronisation extrême des décharges de nombreux neurones. Pour BREMER [105], les éléments en jeu seraient ceux-là même qui sont responsables des ondes alpha, c'est-à-dire principalement les grandes cellules pyramidales des couches profondes du cortex (DUSSEY de BARENNE et Mac CULLOCH [179]). L'action de la strychnine serait surtout de favoriser la synchronisation des pulsations élémentaires dans des groupes neuroniques qui, dans les conditions normales, restent fonctionnellement indépendants. Dans ces conditions, on comprend que les ondes strychniques, résultantes des variations de potentiel de cellules très nombreuses, puissent atteindre une amplitude considérable. D'autre part, d'une telle interprétation, il résulte que l'inhibition de l'activité intercalaire n'est qu'apparente ; aucun fait expérimental ne permet en effet d'attribuer cette dépression à un épuisement de certains neurones ; elle semble plutôt être la conséquence de la synchronisation des pulsations et pourrait représenter, pour les différentes cellules nerveuses corticales, une phase de repos (analogue à la « période silencieuse » des décharges des neurones moteurs médullaires) peut être sous la dépendance d'une phase d'excitabilité subnormale, en rapport avec l'onde positive qui suit la réaction synchrone de nombreux neurones. Cette synchronisation intense est vraisemblablement liée à une exagération par la strychnine du phénomène de facilitation transsynaptique qui se manifeste aussi par une irradiation des ondes strychniques à l'ensemble des neurones de l'aire strychnisée localement et souvent même, bien au delà de ses limites architectoniques nor-

males. Parfois, toute la surface corticale devient le siège de pulsations de grande amplitude. Une telle extension ne se produit pas avec la même facilité dans toutes les régions corticales et chez les différents animaux ; chez le chat, par exemple, la propagation de l'activité convulsive au delà de l'aire strychnisée est difficile à obtenir. Ces phénomènes rappellent ceux qui résultent d'une stimulation faradique locale du cortex ; dans les deux cas, nous avons à faire à une propagation synaptique, bien différente, de la simple transmission d'influx dans une fibre nerveuse et s'effectuant sans doute par un mécanisme de facilitation et d'excitation de proche en proche.

L'action stimulante de la strychnine se manifeste aussi par une exagération des réponses, corticales aux différentes stimulations sensibles. C'est ainsi que la strychnine modifie profondément les caractères des réactions acoustiques par une action simultanée sur la réponse primaire et sur l'« afterdischarge ». A faible dose (5 γ à 10 γ en injection carotidienne), parfois même avant que l'activité spontanée soit intensifiée, la strychnine provoque déjà un accroissement de l'amplitude des réactions primaires à de brefs claquements répétés et une exagération de l'« afterdischarge » qui est alors représentée par une série d'ondes régulières nettement plus amples que les pulsations spontanées (*fig. 19 A B C hors texte*). A ce stade, où les ondes strychniques spontanées sont encore rares, une stimulation sensorielle les fait souvent apparaître dans la région corticale correspondante et on y observe alors un mélange de pulsations spontanées et d'ondes provoquées.

A mesure qu'augmente la dose de strychnine injectée ou la concentration de la solution appliquée sur le cortex, l'amplitude des réponses acoustiques va en croissant. Par contre, l'« afterdischarge » diminue d'importance, disparaît et l'activité intercalaire se simplifie progressivement, se réduisant d'abord à une ou deux ondes assez amples (*fig. 19 D E*). Finalement, pendant la phase d'activité strychnique typique du cortex, les réponses se présentent sous formes de pulsations souvent doubles, parfois triples, d'amplitude considérable (15-20 cm. et plus) et de durée également beaucoup accrue (*fig. 19 F*) ; à ce moment, l'activité intercalaire est généralement complètement abolie (*fig. 8 D E et 19 F hors texte*).

b) ACTION SUR LES NEURONES MÉDULLAIRES.

La moelle épinière des Mammifères (Chat), séparée des centres supérieurs par section haute, mais ayant conservé ses afférences sensitives, est le siège d'une activité électrique irrégulière, apparemment spontanée, mais dont selon toute vraisemblance l'afflux centripète conditionne à tout instant l'intensité (BREMER [116]). Sous l'influence de la strychnine, cette activité irrégulière est brusquement régularisée et transformée en une série de pulsations d'une régularité surprenante. Sur toute l'étendue de la moelle, avec une synchronisation parfaite, les mêmes grandes ondes se succèdent constantes en forme, voltage, rythme, la polarité de l'oscillation principale révélant toujours une négativité des neurones actifs (BREMER [117]).

De même que dans le cortex, les différentes cellules nerveuses n'ont pas dans la moelle la même sensibilité vis-à-vis de la strychnine ; BREMER [117] a pu démontrer que les grandes ondes téaniques sont produites par les neurones moteurs des cornes antérieures ; les agrégats neuroniques des cornes antérieures et postérieures ont donc une aptitude très inégale à la synchronisation de leurs pulsations.

Au cours d'une activité téanique, les stimuli réflexogènes provoquent dans les neurones moteurs strychnisés des ondes réactionnelles identiques aux pulsations strychniques, mais cela seulement si ces dernières sont de rythme assez lent.

Aux doses non convulsivantes, la strychnine exerce d'ailleurs aussi, sur les cellules nerveuses médullaires, une influence très nette, se manifestant par une stimulation de la réflectivité. Nous avons étudié cette action chez la grenouille spinale, sur des réflexes des muscles toniques de la cuisse qui permettent l'observation simultanée des modifications de la réponse primaire et de l'« afterdischarge ».

Dans tous les cas, l'injection de strychnine, même à faible dose, un à trois millièmes de milligramme par grenouille, provoque une augmentation simultanée de la réponse primaire et de l'« afterdischarge ». Nous n'avons dans aucune expérience pu modifier uniquement cette dernière dont l'accroissement paraît être la conséquence de l'augmentation de la réponse pri-

maire. De cette étude sur l'action de la strychnine sur les potentiels neuroniques spontanés et provoqués des Vertébrés, il ressort que cet alcaloïde modifie plus en les facilitant les processus de transmission synaptique et de synchronisation des ondes que l'activité élémentaire elle-même et la nature des pulsations.

c) ACTION SUR LES NEURONES GANGLIONNAIRES DES INVERTÉBRÉS.

Chez de nombreux Invertébrés, la strychnine exerce, comme chez les Vertébrés, une action excitante centrale vraisemblablement de même nature. Toutefois, un effet stimulant direct de cet alcaloïde sur les ondes neuroniques élémentaires a aussi été mis en évidence sur le ganglion cardiaque de la Limule (HEINBECKER [257]) ; sur un fragment ganglionnaire renfermant un petit nombre de cellules nerveuses actives, peut-être même une seule, la strychnine provoque une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des ondes lentes enregistrées et un accroissement de la durée et de l'intensité des décharges correspondantes d'influx dans les fibres efférentes.

Chez la plupart des animaux Vertébrés et Invertébrés, la strychnine à forte dose provoque, après la phase convulsive caractéristique que nous venons de décrire, une paralysie plus ou moins prolongée ; cependant chez certains Invertébrés, ce dernier effet de l'alcaloïde apparaît déjà avec les plus faibles doses actives et chez les Crustacés, il est généralement le seul qui ait été observé.

Une série de travaux anciens ont en effet signalé l'absence d'action convulsivante de la strychnine chez les Crustacés : Ecrevisse (VULPIAN [452], C. BERNARD [74], GUILLEBEAU et LUCHSINGER [253]) et Crabe (Mac INTOSH [338], de VARIGNY [119]). Seul YUNG [460] a décrit chez les Macroures et les Brachyours une action extrêmement violente de cet alcaloïde, se traduisant par un tétanos énergique, qui, par le fait même de son intensité, est toujours passager.

Nous avons repris chez l'Ecrevisse l'étude de l'influence de la strychnine déposée, à la dose de 1/10 cc. d'une solution de sulfate de strychnine dans du liquide physiologique pour Ecrevisse (A. VAN HARREVELD [448]), sur le cœur mis à nu. Les solutions de concen-

trations inférieures à 1/2.000 sont sans action, par contre, la solution à 1/2.000 produit généralement une diminution de l'activité et à 1/1.000 le cœur continue à battre, mais l'animal présente une paralysie croissante ; au bout de quelques minutes, l'animal est complètement inerte et sans tonus. La paralysie strychnique n'est généralement pas irréversible ; après 15 minutes environ d'immobilité complète, les animaux placés dans l'eau présentent quelques mouvements des pattes locomotrices, puis leur activité augmente progressivement.

L'influence de la strychnine n'est pas le résultat d'une curarisation périphérique mais d'une action centrale du poison, le même état de paralysie peut, en effet, être produit en badigeonnant avec la solution de strychnine la chaîne nerveuse mise à nu. Dans ces conditions, il est possible de limiter, au moins temporairement, la paralysie à une paire d'appendices, par application localisée au ganglion correspondant. L'étude oscillographique de l'activité électrique ganglionnaire après action de la strychnine nous a d'ailleurs apporté la preuve de l'origine centrale de la paralysie. Ce moyen d'investigation, tout comme l'observation du comportement de l'animal, ne nous a révélé aucun effet excitant de la strychnine, appliquée directement sur le ganglion étudié ; l'apparition de la paralysie périphérique et de la perte de tonus coïncide toujours avec une forte diminution des ondes ganglionnaires. Les solutions de concentrations inférieures à 1/10.000 sont sans action. Les concentrations de 1/5.000 à 1/1.000 produisent sur l'activité électrique une dépression rapide qui peut aller jusqu'à l'abolition complète si l'on n'a soin de laver le ganglion à la solution physiologique. Aucune concentration ne provoque les grandes pulsations, caractéristiques de l'action de ce poison chez les Vertébrés.

Cet effet, paralysant central de la strychnine frappant chez les Crustacés par ses manifestations périphériques, n'est toutefois pas un caractère exclusif de la cellule nerveuse de ces animaux. Ainsi, chez la Grenouille, BROOK [127] a aussi signalé une dépression par la strychnine des décharges d'influx des récepteurs sensitifs à la pression (peau) ou à la traction (muscle) sans qu'il soit possible de trouver une dose excitante. Des recherches pharmacologiques sur le centre respiratoire de poissons (tête de tanche isolée, perfusée) nous ont aussi révélé l'action d'abord paralysante de cet alcaloïde sur un fonctionnement rythmique (BONNET [187]);

l'effet convulsivant n'apparaît que pour des doses toxiques et est toujours secondaire. Chez le chat, GOVAERTS [244] a parfois observé une abolition rapide des potentiels rythmiques du ganglion stellaire déafférenté après application de sulfate de strychnine à 1 % ; sur le ganglion cervical supérieur normal et perfusé (Chat), FELDBERG et VARTIANEN [199] n'ont noté aucune action stimulante ou sensibilisante de la strychnine, des doses assez fortes produisent uniquement une abolition temporaire de la réponse aux stimuli préganglionnaires ou à l'action des produits stimulants. Chez le chat également, l'activité électrique normale du cervelet n'est jamais modifiée par les solutions faibles (1 pour 1.000) de strychnine et les concentrations plus fortes exercent seulement un effet déprimeur (Dow [161]). Ainsi, par l'action de la strychnine sur leur activité électrique, certains neurones se rapprochent des fibres nerveuses dont les potentiels d'action sont uniquement déprimés par cet alcaloïde (HEINBECKER et BARTLEY [258]).

Chez l'Écrevisse, nous avons constaté qu'il était possible de prévenir la paralysie strychnique par application préalable d'acétylcholine. Cette substance exerce son action antagoniste non par une stimulation des neurones, mais vraisemblablement par une modification de la perméabilité neuronique. Ces observations nous ont conduite (BONNET [88]) à nous demander si l'effet paralysant immédiat et intense de la strychnine chez l'Écrevisse ne serait pas en relation avec l'absence sinon d'acétylcholine, du moins, de complexe acétylcholinique stable dans les ganglions nerveux de cet animal (CORTEGGIANI [145]). La même interprétation pourrait être appliquée au ganglion sympathique déconnecté dans lequel la dégénérescence des fibres préganglionnaires est toujours accompagnée d'une forte diminution de la proportion d'acétylcholine (FELDBERG et GADDUM [197]).

Dans tous les cas, il est vraisemblable qu'une différence de structure chimique puisse rendre compte d'une façon générale d'une réaction pharmacodynamique spéciale à des neurones qui, par les caractéristiques fondamentales de leur fonctionnement présentent une étroite analogie avec les cellules nerveuses corticales du cerveau des Mammifères.

3^e Action de la nicotine, de l'acétylcholine, de la choline et de l'ésérine.

a) NICOTINE.

Parmi les substances possédant un effet caractéristique sur la cellule nerveuse, un alcaloïde, la nicotine, est surtout connue pour sa propriété de supprimer la transmission synaptique des influx dans les ganglions sympathiques. Cependant, dès 1901, LANGLEY [309] mettait en évidence une double action de la nicotine sur les neurones sympathiques : paralysante à forte concentration, stimulante à faible dose. Plus récemment, FELDBERG et VARTIANEN [199] ont confirmé les observations de LANGLEY et montré que, la nicotine, ajoutée à dose convenable au liquide de perfusion d'un ganglion cervical supérieur chez le chat, provoque la contraction de la membrane nictitante et de plus facilite sa réponse aux influx préganglionnaires et à diverses substances stimulantes. Par contre, à concentration plus élevée, la nicotine déprime ou même abolit l'action des différentes excitations.

Mais, la nicotine ne limite pas son action aux cellules nerveuses ganglionnaires ; LANGLEY a signalé une influence excitante intense sur les motoneurones médullaires de la raie, et nous avons nous-même observé un effet stimulant très marqué sur les neurones spinaux des Batraciens, dont elle favorise considérablement le fonctionnement rythmique. Nos recherches ont, comme précédemment, été faites chez des animaux spinaux (Grenouille, Crapaud) et suivant la même technique, souvent avec inscriptions simultanées des contractions d'un muscle de la cuisse et des décharges médullaires d'influx correspondantes. Les excitations réflexogènes, brefs choes d'induction se succédant à un intervalle de 7 à 30 millisecondes, portés sur le nerf sciatique homolatéral, étaient, sauf indications contraires, faites toutes les deux minutes, les réponses réflexes successives sont ainsi toutes identiques entre elles. La nicotine sous forme de tartrate en solutions de concentrations variées était injectée sous un faible volume (0,1 cc) dans une veine latérale.

Dans ces conditions, l'injection de faibles doses de tartrate de nicotine, 1 γ à 10 γ suivant les animaux, est suivie de contrac-

tions soutenues de certains muscles; simultanément, une décharge médullaire prolongée d'influx se manifeste par une succession de pulsations électriques rapides et serrées qui se prolongent

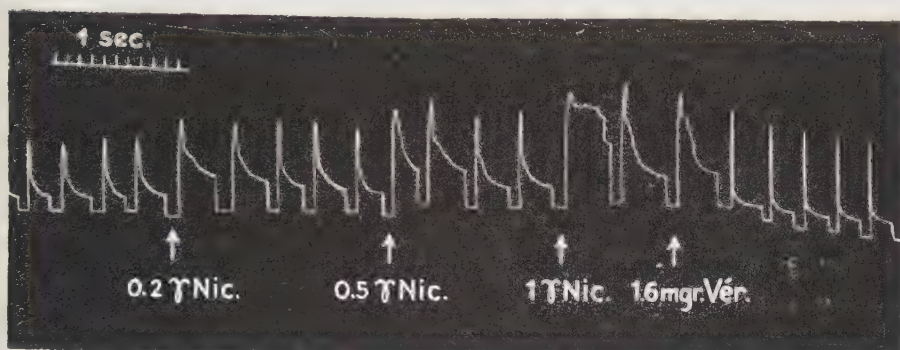


FIG. 22. — Action stimulante de la nicotine sur l'« afterdischarge » réflexe chez la grenouille spinale, action dépressive du véronal.

Enregistrement des contractions réflexes du muscle semi-tendineux droit provoquées (toutes les deux minutes) par la sommation de deux choes d'induction de rupture (intervalle : 7 millisecondes) appliqués sur le bout central du nerf sciatique homolatéral (cylindre inscripteur arrêté à la fin de chaque contraction).

Temps en secondes en haut du tracé.

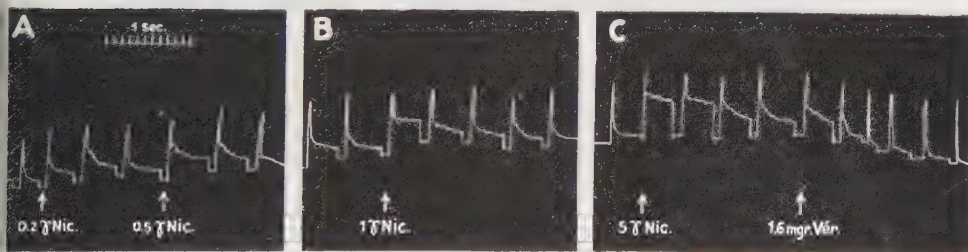


FIG. 23. — Expérience identique à celle de la figure 22. Action de doses de nicotine de 0,2 γ à 5 γ .

parfois pendant plusieurs secondes (*fig. 20 C hors texte*). Des quantités plus faibles encore de nicotine ne produisent généralement aucune réaction musculaire, mais des doses infimes (0 γ et parfois moins) suffisent à provoquer une intensification de l'« afterdischarge » réflexe des muscles toniques tels que le semi-tendineux (*fig. 20 A B hors texte* et *fig. 22, 23*).

Cette action de la nicotine porte uniquement sur les centres nerveux et non sur les muscles ; en effet, dans les mêmes conditions, la réaction du muscle à l'excitation de son nerf moteur n'est jamais modifiée par l'injection intraveineuse de quantités variées de nicotine (0 γ 5 à 100 γ) ou est seulement déprimée par les fortes doses (*fig. 24 hors texte*) ; d'autre part, la ligature haute, préalable de l'artère iliaque du membre étudié, empêchant l'arrivée du poison aux muscles de la cuisse, ne supprime pas l'effet stimulant de la nicotine sur l'« afterdischarge ».

De plus, ainsi que le révèle l'enregistrement simultané des

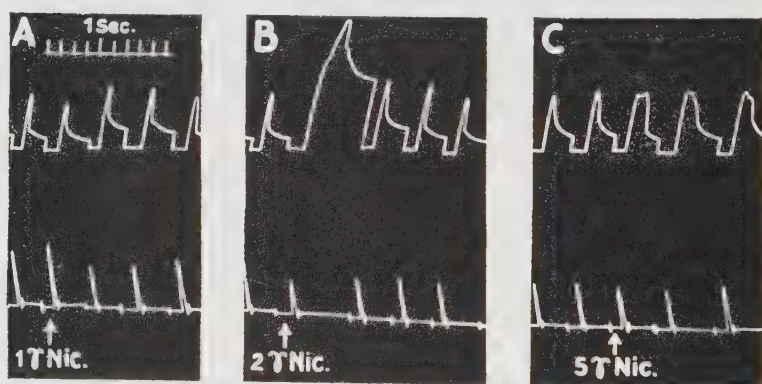


FIG. 24. — Absence d'action de l'injection intraveineuse de nicotine sur la contraction réflexe d'un muscle « cinétique » le triceps crural (tracé du bas) contrastant avec le renforcement marqué, par la même injection de l'« afterdischarge » du réflexe d'un muscle « tonique », le semi-tendineux en haut (enregistrements simultanés). Conditions d'expérience identiques à celles de la figure 22.

contractions réflexes d'un muscle tonique (semi-tendineux) et d'un muscle cinétique (triceps crural) la nicotine à faible dose, exerce uniquement son action sur certains neurones médullaires de l'arc réflexe des muscles toniques ; le renforcement marqué par la nicotine de « l'afterdischarge » réflexe du semi-tendineux contraste, en effet, avec l'absence de modification de la brève contraction réflexe du triceps provoquée par la même excitation centripète du nerf sciatique (*fig. 24*).

L'intensité de l'action stimulante de la nicotine sur les cellules nerveuses médullaires, augmente généralement avec la dose

injectée. Souvent, la décharge d'influx est si prolongée que le muscle n'a pas le temps de revenir à sa tension initiale entre deux stimulations réflexogènes successives ; dans ce cas, sur le tracé myographique une ligne de base lentement ascendante, traduit une décharge continue des neurones médullaires (fig. 22 et 23). L'injection de doses assez fortes, variables avec les animaux (5 γ à 20 γ), est enfin, ainsi que nous l'avons signalé précédemment, suivie de décharges spontanées et de contractions plus ou moins prolongées.

Comme nous l'avons déjà vu, les barbituriques dépriment électivement l'« afterdischarge » neuronique. Cette action est particulièrement nette quand elle porte sur la longue « afterdischarge » médullaire provoquée par la nicotine ; celle-ci est toujours rapidement abolie par une dose de barbiturique sans action sur l'amplitude de la réaction réflexe du muscle (fig. 22 et 23).

L'effet stimulant de la nicotine sur la cellule nerveuse ne se limite d'ailleurs pas aux neurones de Vertébrés ; chez l'Ecrevisse et le Homard, nous avons aussi observé une brusque augmentation de fréquence des ondes électriques ganglionnaires spontanées par application, au niveau des électrodes de dérivation, d'une solution de nicotine de faible concentration.

b) ACÉTYLCHOLINE.

2) Neurones des Vertébrés.

Certains corps tels que la choline et quelques-uns de ses dérivés possèdent deux sortes d'effets physiologiques, qualifiés les uns de muscariniques, les autres de nicotiniques pour leur similitude avec les actions opposées de la muscarine et de la nicotine sur le cœur et la pression sanguine (DALE [147]).

Parmi ces produits, l'un d'eux est particulièrement intéressant, c'est l'acétylcholine. A la suite des travaux de LÖEWI sur la transmission de l'excitation du nerf pneumogastrique au cœur, de nombreuses recherches ont, en effet, permis d'établir que cette substance joue vraisemblablement le rôle d'intermédiaire chimique de l'excitation entre les nerfs parasympathiques et les organes auxquels ils aboutissent (bibliographie : voir BACQ [37]).

Par la suite, certains physiologistes ont généralisé l'hypothèse de la transmission chimique de l'influx nerveux et attribué à l'acétylcholine le rôle de médiateur au niveau des synapses du système nerveux central. En réalité, les résultats les plus significatifs en faveur de cette hypothèse se rapportent à la transmission des influx dans les synapses du ganglion sympathique ; l'action excitante de l'acétylcholine, en particulier, n'a été observée que sur la cellule nerveuse sympathique (FELDBERG et GADDUM [197], BRONK, LARRABEE et BRINK [132]). En ce qui concerne le système nerveux central, la plupart des auteurs n'ont réussi à mettre en évidence qu'une action dépressive de ce corps sur les réflexes médullaires de l'animal, spinal ou anesthésié (SCHWEITZER et WRIGHT [422-423], BONVALLET et MINZ [94]). Ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure à l'absence d'action de l'acétylcholine sur les neurones médullaires. Cette substance labile subit en effet une destruction d'autant plus rapide dans l'organisme que celui-ci renferme, en proportions variées dans ses différentes parties, un ferment hydrolysant, le cholinestérase. Dans ces conditions, seules de fortes doses d'acétylcholine ont quelque chance d'être actives mais, comme on le sait, elles provoquent en même temps des modifications circulatoires importantes (ralentissement cardiaque, chute de pression artérielle), que l'atropine permet d'ailleurs d'éviter. Il est toutefois aussi possible de prévenir la destruction fermentaire de l'acétylcholine par injection préalable de certains corps, tels que l'ésérine (BACQ [37], KAHANE et LÉVY [294], SCHWEITZER, WRIGHT et STEDMANN [425]). Mais par ces deux procédés on risque de mettre en jeu des influences complexes ; d'ailleurs, que l'acétylcholine ait été employée seule ou associée à l'atropine ou à l'ésérine, les auteurs n'ont observé qu'un effet dépresseur sur l'activité réflexe de la moelle (en général réflexe rotulien, réponse dépourvue d'« after-discharge », il importe de le remarquer) (SCHWEITZER et WRIGHT [422]). Cependant, à la suite d'expériences faites chez l'animal thalamique, BONVALLET et MINZ [95-96-97], ont conclu à une augmentation par l'acétylcholine de l'excitabilité des centres supérieurs, et ont de plus noté une exagération importante par cette substance de l'amplitude du réflexe linguo-maxillaire, encore accrue en présence d'ésérine. De plus, par introduction directe d'acétylcholine à faible dose dans les ventricules cérébraux, quel-

ques auteurs ont mis en évidence une action stimulante (DIKSHIT [158-159], SUH, WANG et LIM [439], HENDERSON et WILSON [259], SILVER et MORTON [429], BATTRO et LANARI [55], WORZMAK et GESELL [459]). Toutefois, les réactions ainsi provoquées (hypertension, dépression respiratoire ou, au contraire, hyperpnée, nausées, activité motrice localisée) mettent en jeu des mécanismes complexes et sont difficiles à interpréter.

Par contre, l'enregistrement de l'activité électrique du cortex mis à nu, chez l'animal, nous a permis l'étude directe de l'action de l'acétylcholine sur les neurones cérébraux. Chez le chat (non anesthésié, préparation « encéphale isolé ») l'injection intraveineuse de ce produit à faible dose est sans effet, vraisemblablement à cause de sa destruction rapide par la cholinestérase du sang : dans ce cas, le procédé d'injection intracarotidienne s'est révélé particulièrement précieux, il permet, en effet, de diriger la substance directement vers les centres, la mettant ainsi presque immédiatement au contact des cellules nerveuses, de plus il supprime les effets périphériques, conditions toutes deux indispensables à la mise en évidence d'une action centrale de l'acétylcholine. Celle-ci exerce alors, sur les neurones corticaux, à des doses remarquablement petites (0,1 γ à 0,5 γ), un effet stimulant intense qui se manifeste par un accroissement de l'amplitude et de la fréquence des ondes spontanées et par un renforcement très net de l'« afterdischarge » des réactions sensorielles du cortex acoustique, enfin par un réveil de l'animal ou une augmentation de sa vigilance (*fig. 25 hors texte*). L'effet est fugace, 2 à 4 minutes et généralement suivi par une phase de dépression de l'activité électrique corticale. Des doses plus fortes (1 γ à 50 γ) sont uniquement déprimantes. Cette dépression se manifeste d'abord par l'espacement des trains d'ondes spontanées puis, pour les fortes doses (20 γ à 50 γ), par la suppression immédiate et totale de l'activité corticale pendant un temps de 15 à 20 secondes, au bout duquel réapparaît une activité plus faible qu'avant l'injection. Cette dépression ne peut pas être attribuée à une action périphérique circulatoire de l'acétylcholine, elle se produit en effet chez l'animal qui a préalablement reçu de l'atropine.

Les divers effets observés sont ceux de l'acétylcholine sur les neurones cérébraux, la possibilité d'une réaction réflexe d'origine sino-carotidienne doit en effet être éliminée car, les résultats sont les mêmes quand le sinus a été éterné ou quand l'injection est

faite au-dessus du sinus. Enfin, il importe de noter que l'injection de sérum physiologique, dans les mêmes conditions, est sans aucun effet.

Chez les Batraciens, l'étude d'un réflexe homolatéral de la préparation spinale si sensible à la nicotine, nous a permis aussi de mettre en évidence une action particulièrement nette de doses infimes d'acétylcholine sur les neurones médullaires et en particulier sur leur fonctionnement rythmique. Chez les Batraciens, comme chez les Mammifères, l'acétylcholine subit une destruction fermentaire rapide, aussi n'avons-nous pu employer avec succès la méthode d'injection intraveineuse utilisée dans les re-

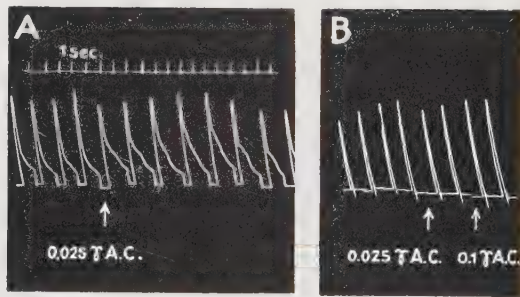


FIG. 26 — A. — Renforcement de l'« afterdischarge » réflexe du semi-tendineux droit d'une grenouille spinale par injection intra-aortique d'acétylcholine (A. C.).

B. — Absence d'effet d'une injection identique ou plus forte, sur la réponse du muscle à l'excitation de son nerf moteur par une stimulation identique à l'excitation réflexogène.

Détails techniques : légende figure 22.

cherches précédentes. Pour que l'acétylcholine exerce son action avant d'être détruite il est indispensable qu'elle soit dirigée rapidement vers les neurones médullaires ; nous avons obtenu ce résultat en pratiquant des injections intraaortiques, procédé que nous avons déjà utilisé pour le potassium.

Dans ces conditions, l'acétylcholine, à doses infimes (0,025 γ à 0,5 γ) exerce un effet stimulant remarquable sur la rythmicité neuronique. Cette action se manifeste sur les réflexes des muscles toniques par une importante intensification de l'« afterdischarge » (fig. 26 A), ou par son apparition quand elle était primitivement nulle (fig. 27). Par contre, l'amplitude du réflexe, généralement

peu modifiée par les faibles doses (fig. 26 A), est parfois légèrement augmentée, d'autres fois nettement diminuée (fig. 27).

L'intensification de l' « afterdischarge » par l'acétylcholine est uniquement le résultat d'une stimulation des neurones médullaires. Nous avons en effet d'abord vérifié que l'injection de la même quantité de solution de Ringer (employée comme solvant de l'acétylcholine) était sans effet. D'autre part, nous avons observé que l'acétylcholine en injection intraaortique ne modifie pas sensiblement la réponse du muscle à l'excitation de son nerf moteur (fig. 26 B) ; de plus, l'action n'est pas diminuée quand l'artère iliaque correspondant au membre étudié est liée (fig. 27),

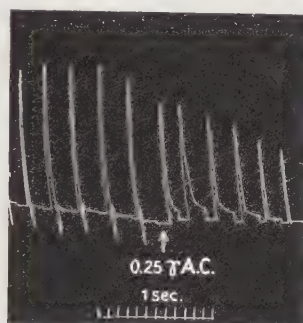


FIG. 27. — Expérience identique à celle de la figure 26 chez un animal à artère iliaque droite liée.

ce qui supprime l'arrivée au muscle de la substance injectée. D'ailleurs, pour obvier à toute possibilité d'action périphérique de l'acétylcholine obtenue dans certaines conditions (BROWN [135-136], BACQ et BROWN [39]), dans toutes les recherches décrites ci-dessous, nous avons, avant l'injection, lié ou pincé l'artère iliaque irriguant le membre étudié : l'arrêt circulatoire ainsi produit ne modifiait nullement, au moins pendant un certain temps, la contraction réflexe du muscle.

Dans ces conditions, nous avons obtenu des résultats très constants. La dose stimulante, seuil d'acétylcholine, toujours très faible, varie toutefois dans des proportions assez considérables suivant les animaux (0,025 γ à 1 γ). L'enregistrement simultané de la contraction réflexe d'un muscle tonique (semi-tendineux), et des décharges d'influx dans le muscle révèle, parallèlement

à la prolongation de la contraction réflexe, une augmentation de l'amplitude, de la fréquence et de la durée de l'activité électrique des neurones médullaires (*fig. 28 hors texte*).

Comme dans toutes les expériences de cette nature, les excitations étaient faites très régulièrement toutes les deux minutes, intervalle amplement suffisant pour permettre aux neurones de revenir en repos, et, par suite, au muscle de reprendre sa tension initiale, ainsi, les contractions réflexes normales successives sont toutes égales entre elles. L'injection d'acétylcholine était faite entre deux stimulations et, le plus souvent, son action excitante sur l'« afterdischarge » se manifeste dès la première réponse et conserve la même intensité, ou même s'exagère pendant 4 à 5 minutes (*fig. 26-27*).

À cette première phase succède une période prolongée (5 à 10 minutes) de dépression profonde de l'excitabilité réflexe de la moelle, se manifestant d'ailleurs surtout par une diminution de l'amplitude de la contraction. Cet effet secondaire apparaît parfois déjà pendant la phase d'exaltation de l'« afterdischarge » (*fig. 27*), il ne peut donc être attribué à un phénomène de fatigue résultant d'une activité exagérée. Les deux actions opposées de l'acétylcholine sur les cellules nerveuses mettent donc sans doute en jeu des processus différents.

Après retour des neurones à l'état normal à la suite de l'action d'une dose stimulante d'acétylcholine voisine du seuil, une deuxième injection identique à la première a toujours un effet beaucoup moins intense et parfois nul. Par contre, l'influence dépressive est généralement de durée plus longue.

L'effet excitant de l'acétylcholine augmente cependant généralement dans d'étroites limites avec la dose injectée. Mais, la post-action dépressive s'accroît dans des proportions plus fortes encore, tant en intensité qu'en durée, et souvent après plusieurs injections la contraction réflexe ne retrouve plus son amplitude initiale, même après plusieurs minutes (15 à 20) de repos.

L'injection de doses successives identiques ou croissantes d'acétylcholine provoque généralement des actions excitantes de moins en moins marquées. Finalement, des doses de 10 γ à 20 γ n'ont généralement plus qu'une influence dépressive.

β) *Neurones des Invertébrés (Crustacés).*

L'action neuronique de l'acétylcholine n'est pas limitée aux Vertébrés, elle se manifeste également sur les cellules nerveuses ganglionnaires des Crustacés.

De recherches faites sur l'Ecrevisse, PROSSER a conclu à l'inefficacité de doses modérées d'acétylcholine sur l'activité électrique ganglionnaire ; par contre, nos observations sur le même animal et sur le Homard nous ont permis de rapprocher l'action de l'acétylcholine sur les neurones de Crustacés et de Vertébrés.

Une telle étude nécessite évidemment le maintien des animaux en bon état, pour cela nous les plaçons pendant toute la durée de l'expérience dans un bain constamment oxygéné. Dans une première série d'expériences, nous déposons sur le cœur mis à nu les solutions d'acétylcholine à la dose de 0,2 cc. à 0,1 cc. pour des animaux de taille moyenne. Ainsi transportée par le courant sanguin, l'acétylcholine n'exerce pas d'action intense. Son premier effet se manifeste généralement, pour une concentration de

$\frac{1}{10^4}$ par une accélération cardiaque. Les solutions de $\frac{1}{10^4}$ à $\frac{1}{10^3}$ ont une action semblable parfois accompagnée d'une phase d'excitation, hyperactivité ambulatoire, et agitation de tous les appendices. Les solutions à $\frac{1}{10^3}$ ont de plus une influence dépressive.

Une étude oscillographique nous a permis de mettre en évidence beaucoup plus nettement l'action excitante de cette substance. Des nécessités techniques (mise en place des électrodes de dérivation sur la chaîne nerveuse ganglionnaire ventrale) nous ont obligée à immobiliser l'animal sur le dos. Le cœur n'étant plus accessible, nous déposons l'acétylcholine sur le ganglion étudié à raison de 0,2 cc. à 0,3 cc. Dans ces conditions, les solutions de très faibles concentration $\frac{1}{10^9}$ à $\frac{1}{10^7}$ produisent un effet stimu-

lant immédiat, caractérisé par une augmentation importante et de courte durée (20 à 40 secondes) de la fréquence et de l'amplitude des potentiels ganglionnaires (*fig. 29 hors texte*). Cette phase d'hyperactivité est rapidement suivie (1 minute) d'une dé-

pression plus ou moins durable (1 à 8 minutes) suivant la concentration employée.

Il s'agit évidemment dans ce cas d'une action élective directe sur la cellule nerveuse, car l'acétylcholine ne présente d'effet excitant sur le nerf qu'à des concentrations beaucoup plus élevées ($\frac{1}{5000}$ BACQ [38]), alors que des doses de $\frac{1}{10^6}$ sont déjà dépressives sur l'activité ganglionnaire.

Enfin, les solutions plus concentrées d'acétylcholine ont seulement une action dépressive sur l'activité rythmique et elles peuvent l'abolir définitivement.

c) CHOLINE.

Parmi les dérivés de la choline, l'acétylcholine est le plus intéressant en physiologie, car c'est le seul qui existe à l'état de complexe dans les différents tissus et qui soit libéré dans certains organes. Toutefois, l'hydrolyse de l'acétylcholine et en particulier son hydrolyse fermentaire conduisent à la formation de choline, corps beaucoup plus stable (SIMONART [430]).

Pour les adeptes de la théorie de transmission chimique centrale de l'influx nerveux, l'acétylcholine, formée au niveau des synapses, y subirait une destruction presque instantanée ; or, comme nous venons de le voir, l'acétylcholine exerce sur la cellule nerveuse une action d'une durée de plusieurs minutes incompatible avec le rôle de médiateur de l'excitation centrale. Toutefois, cette influence durable pourrait être celle de produits d'hydrolyse, plus stables, de l'acétylcholine et, en particulier, de la choline ; aussi était-il intéressant d'étudier l'action nerveuse de cette substance.

Le même procédé d'injection intraartérielle proche nous a permis de mettre en évidence sur les neurones corticaux (Chat) et médullaires (Batraciens), un effet de la choline à peu près identique à celui de son dérivé et pour des doses du même ordre de grandeur, bien que dans l'ensemble légèrement plus élevées. Comme pour l'acétylcholine, cette action porte de façon élective sur le fonctionnement rythmique des cellules nerveuses et se manifeste pour ces faibles doses par une intensification de l'acti-

vité électrique spontanée et de l' « afterdischarge » corticale (fig. 30 hors texte) et médullaire des muscles toniques (fig. 32 et 33), pour les doses plus fortes, par une dépression (fig 31 hors texte). De plus, dans le cas de la moelle, l'action stimulante porte

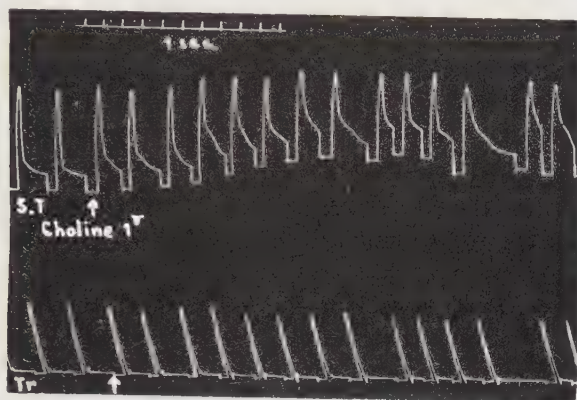


FIG. 32. — Action stimulante de la choline (injections intra-aortiques) sur l'« afterdischarge » réflexe du muscle semi-tendineux droit (S. T.) d'une grenouille spinale (artère iliaque droite liée), absence d'effet sur les contractions réflexes d'un muscle cinétique, le triceps (Tr.) enregistrées simultanément.

Conditions d'expérience, voir légende, fig. 22.

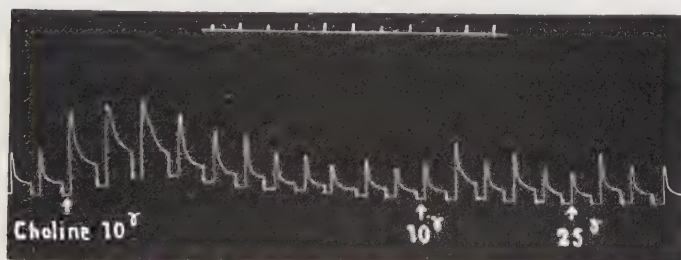


FIG. 33. — Diminution de l'effet stimulant de la choline sur l'« afterdischarge » du réflexe du semi-tendineux par répétition de l'injection d'une même dose. Temps en seconde en haut du tracé. Mêmes conditions d'expérience que pour la figure 22.

essentiellement sur les neurones correspondant à l'arc réflexe des muscles « toniques », ainsi que le montre l'enregistrement simultané des contractions d'un muscle « tonique » (semi-tendineux) et d'un muscle « cinétique » (triceps) (fig. 32).

d) ESÉRINE.

Comme nous l'avons déjà dit, la destruction fermentaire de l'acétylcholine dans l'organisme, peut être prévenue par une injection préalable d'ésérine. Cependant, l'ésérine exerce elle-même sur les cellules nerveuses sympathiques et cérébrospinales un effet stimulant qu'il importe de connaître avant d'entreprendre l'étude de l'action de l'acétylcholine chez l'animal ésériné.

Ajoutée au liquide de perfusion du ganglion cervical supérieur chez le chat, l'ésérine, à dose convenable, provoque une contraction de la membrane nictitante et, à dose plus faible, augmente l'amplitude de la réponse à l'excitation des fibres préganglionnaire (FELDBERG et VARTIANEN [199]). Injectée dans les ventricules latéraux chez l'homme, l'ésérine a des effets complexes identiques à ceux de l'acétylcholine (nausées, vomissements, augmentation des mouvements intestinaux, sudation) et, comme eux, prévenus ou abolis par l'atropine (HENDERSON et WILSON [259]). L'application locale sur le cortex moteur de chat, d'ésérine à la dose de 40 γ à 100 γ , est suivie de mouvements cloniques des pattes et d'un abaissement du seuil de réponse à l'excitation électrique (MILLER [353]). En injection intraveineuse chez le chat anesthésié au chloralose, l'ésérine, à dose convenable, produit aussi des mouvements toniques et cloniques en apparence spontanés ; à dose plus faible (30 γ par kg. environ), elle augmente la réflectivité médullaire (SCHWEITZER et WRIGHT [422]), accroissement d'origine centrale de l'amplitude du réflexe rotulien, suivi d'une dépression tardive. L'injection d'ésérine est, comme celle de l'acétylcholine, suivie d'une chute de la pression artérielle ; mais l'atropine permet d'abolir toute modification circulatoire sans modifier les effets sur l'activité réflexe.

L'ésérine exerce aussi sur les neurones médullaires des Batraciens une action stimulante très nette qui porte d'ailleurs surtout sur l'« afterdischarge » réflexe des muscles toniques, ainsi que nous l'avons observé sur la préparation spinale (Grenouille et Crapaud) ; nous avons opéré suivant la technique déjà décrite, l'artère iliaque du membre étudié était liée au début de l'expérience pour éviter toute action périphérique. L'ésérine, substance stable, ne subit dans l'organisme aucune destruction fermentaire

aussi, son action peut-elle être mise en évidence aussi bien par injection intraveineuse, qu'intraaortique. La dose active seuil, variable suivant les animaux, en moyenne 100 γ , est considérable si on la compare à celle de l'acétylcholine.

L'amplitude de la contraction réflexe est généralement peu modifiée par des doses de 50 à 200 γ d'ésérine, parfois légèrement augmentée, d'autres fois immédiatement déprimée. Par contre, dans tous les cas, l'« afterdischarge » est toujours nettement amplifiée ; son accroissement est parfois si important, que l'amplitude de la contraction réflexe tardive qui lui correspond dépasse celle de la réponse initiale (fig. 34).

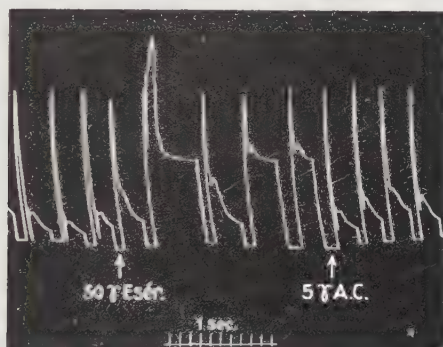


FIG. 34. — Forte augmentation de l'« afterdischarge » réflexe du muscle semi-tendineux droit d'un crapaud spinal par injection intra-aortique de sulfate d'ésérine (artère iliaque droite liée). Action ultérieure de l'injection intra-aortique d'acétylcholine. Conditions d'expérience : légende, fig. 22.

Parallèlement à la modification de la contraction musculaire, on enregistre une intensification de la décharge électrique des neurones médullaires, en amplitude et surtout en fréquence et durée (fig 35 hors texte).

L'augmentation de l'« afterdischarge » se manifeste dès la première réaction réflexe (1 minute environ après l'injection), l'effet est généralement maximum, au bout de 3 à 4 minutes, parfois il décroît ensuite, d'abord assez rapidement, puis se maintient sans changement sensible pendant 15 à 20 minutes.

L'intensité et la durée de l'effet augmentent avec la dose d'ésérine injectée. Cependant, au delà d'une certaine quantité, variable

avec les animaux, l'ésérine ne produit plus de stimulation mais une dépression immédiate et durable de la réflectivité médullaire. Cette action n'est pas le résultat d'un ralentissement ou d'un arrêt cardiaque, car elle a encore lieu après injection d'atropine qui s'oppose à toute modification circulatoire.

c) ASSOCIATION ÉSÉRINE-ACÉTYLCHOLINE.

L'ésérine à dose convenable inhibe l'action destructrice de la cholinestérase vis-à-vis de l'acétylcholine, et de nombreuses observations ont permis de constater, ainsi qu'on pouvait le prévoir, que certains effets de l'acétylcholine sont alors plus faciles à mettre en évidence.

En ce qui concerne les cellules nerveuses, l'ésérine aux doses

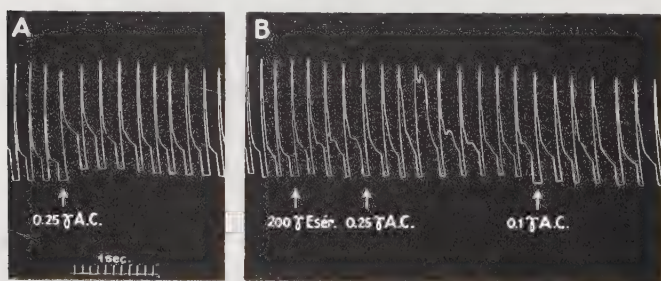


FIG. 36. — Contractions réflexes du semi-tendineux droit d'un crapaud spinal (détails techniques, légende, fig. 22). Animal à artère iliaque droite liée.

A. — Action de l'injection intra-aortique d'acétylcholine.

B. — Action de l'injection intra-aortique d'acétylcholine chez l'animal ésériné.

susceptibles de s'opposer à la destruction cholinestérasique de l'acétylcholine est par elle-même stimulante, aussi l'injection d'acétylcholine ne doit elle être faite qu'après stabilisation de la réponse réflexe modifiée par l'ésérine.

Sur la préparation spinale de Batracien ésériné, l'acétylcholine à faible dose, en injection intraaortique, exerce généralement son influence excitante typique sur l'« afterdischarge » réflexe, le plus souvent, la dose seuil n'est pas sensiblement abaissée ; ce-

pendant, dans certains cas, l'action de doses faibles, identiques, est fortement accrue (fig. 36) ; dans d'autres, elle est diminuée (fig. 37). L'effet déprimeur est, par contre, toujours considérablement exagéré (fig. 37) et les plus petites doses dépressives, nettement diminuées, se rapprochent des doses seuil de stimulation ; il

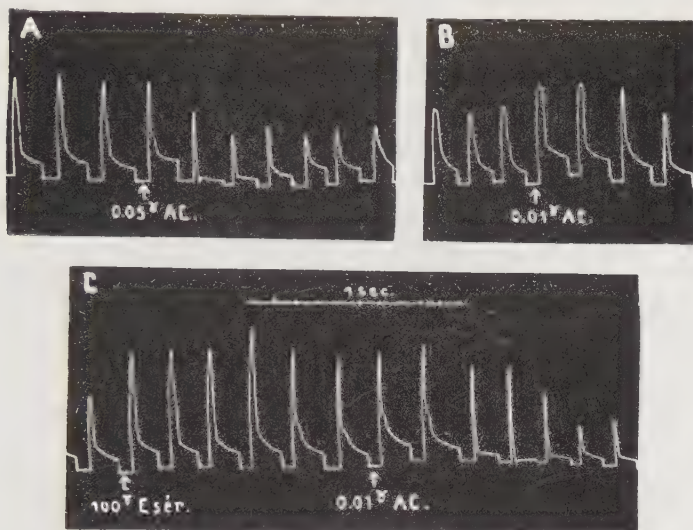


FIG. 37. — Expérience identique à celle de la figure 36: Action de doses variées d'acétylcholine chez l'animal normal A-B et chez l'animal éseriné C.

en résulte une diminution de la marge des quantités stimulantes d'acétylcholine et parfois un affaiblissement des propriétés excitantes sur la rythmicité neuronique chez l'animal éseriné. Les résultats obtenus, variables avec les animaux, apparaissent donc fort complexes ; en réalité, ils peuvent être rapportés à trois sortes de modifications par l'éserine des effets nerveux de l'acétylcholine :

1° Des doses d'acétylcholine primitivement inactives deviennent stimulantes sur l'« afterdischarge » (fig. 38) ;

2° Des doses d'acétylcholine primitivement stimulantes ou inactives deviennent déprimantes (fig. 39) ;

3° Des doses d'acétylcholine faiblement dépressives abolissent toute activité.

L'éserine s'opposant à la destruction estérasique de l'acétylcholine, celle-ci peut exercer son action stimulante sur la rythmi-

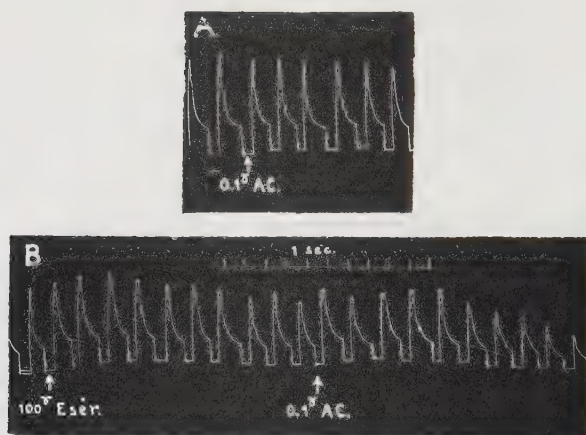


FIG. 38. — Action de l'injection intra-aortique de doses identiques d'acétylcholine sur l'« afterdischarge » réflexe du semi-tendineux droit d'une grenouille spinale normale A et ésérinée B (artère iliaque droite liée).
Détails techniques, légende, fig. 22.

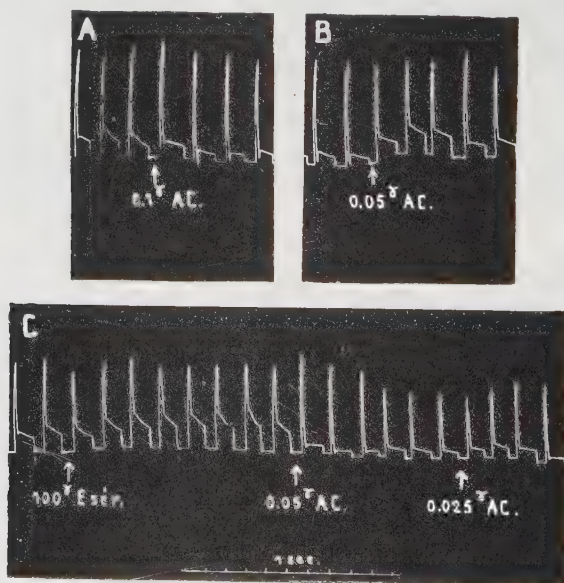


FIG. 39. — Expérience identique à celle de la figure 38. Une dose d'acétylcholine à action stimulante sur l'« afterdischarge » réflexe d'une grenouille spinale normale (B) devient dépressive chez l'animal ésériné. Une dose moindre est faiblement excitante.

cité neuronique, chez l'animal ésériné, quel que soit le mode d'injection ; les injections intraveineuses deviennent alors efficaces (fig. 40). Cependant, dans ce cas, les doses actives sont plus difficiles à déterminer, l'acétylcholine est, en effet, d'abord conduite dans le cœur où elle est diluée par le sang veineux. La quantité d'acétylcholine portée en un temps donné au contact des cellules nerveuses médullaires dépend d'une part, de cette dilution, d'autre part, de l'intensité des pulsations cardiaques ; or, l'acétylcholine provoque un ralentissement du cœur, les réactions neuro-niques, après injection d'acétylcholine, sont alors le résultat d'actions complexes et l'on n'a aucune indication précise sur la dose

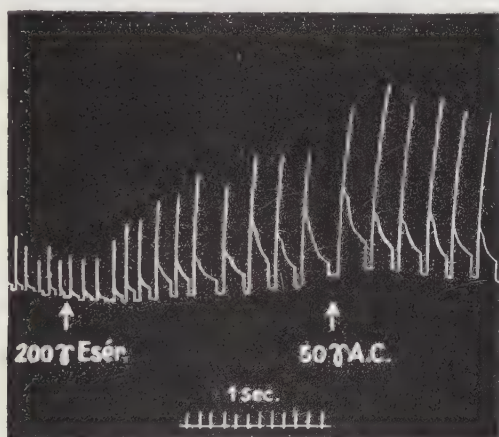


FIG. 40. — Action de l'injection intraveineuse d'ésérine et d'acétylcholine sur les contractions réflexes du muscle semi-tendineux d'une grenouille spinale ayant reçu 15 minutes avant 50 γ d'atropine en injection intraveineuse.

Détails techniques : voir légende, fig. 22.

agissant au niveau des neurones. On peut toutefois prévenir toute réaction circulatoire par une injection préalable d'atropine qui, aux doses actives (50 à 100 γ par grenouille) ne modifie pas sensiblement l'activité réflexe de la moelle. Dans ces conditions encore, les doses stimulantes d'acétylcholine sont toujours plus élevées qu'en injection intraaortique et l'action de cette substance, plus difficile à observer. Quel que soit le mode d'injection employé, l'ésérine permet dans certains cas de mettre en évidence une stimulation prolongée de la rythmicité neuronique

sous l'influence de l'acétylcholine. C'est ainsi qu'après l'injection intra-aortique de faibles doses d'acétylcholine chez l'animal éseriné nous avons souvent observé dans le muscle tonique étudié des contractions spontanées plus ou moins nombreuses ; d'autres fois, à une réaction réflexe légèrement accrue, font suite des décharges rythmiques successives d'influx (à raison d'une toutes les deux secondes environ) accompagnées de contractions musculaires (*fig. 41 hors texte*). Ces décharges spontanées diffèrent de la réponse réflexe par leur accroissement progressif en amplitude et fréquence. Le myogramme correspondant est caractérisé par une montée lente et une décroissance plus rapide.

Il est intéressant de noter que ces réactions rappellent étrangement celles que nous avons enregistrées à la suite d'une négativation des neurones médullaires lombaires ; dans les deux cas, les caractères des réponses témoignent de la mise en jeu successive d'unités de plus en plus nombreuses par un mécanisme de recrutement neuronique.

Dans de telles recherches, il est évidemment difficile de savoir si les réactions observées caractérisent l'effet de l'acétylcholine ou résultent de l'action complexe de deux substances stimulantes de la cellule nerveuse ; éserine et acétylcholine.

Cette dernière possibilité mérite évidemment dans certains cas d'être envisagée, toutefois, dans nos expériences, l'injection d'acétylcholine était toujours faite dans la phase de décroissance de l'excitation neuronique due à l'éserine, aussi est-il plus vraisemblable d'admettre que la stimulation de la rythmicité alors observée doit être attribuée à l'acétylcholine et qu'elle est peut être intensifiée par une sensibilisation préalable des neurones sous l'influence de l'éserine.

f) ASSOCIATION STRYCHNINE-ACÉTYLCHOLINE.

Nous avons d'ailleurs réussi à mettre en évidence une semblable exagération en intensité et durée des propriétés excitantes de l'acétylcholine sur la rythmicité neuronique par une autre substance, la strychnine. Or cet alcaloïde, stimulant typique du système nerveux n'a aucune action élective sur le fonctionnement périodique des neurones. L'injection intraveineuse d'une faible

dose de strychnine (2 γ à 4 γ) provoque chez les Batraciens une amplification durable des réflexes portant à la fois, dans le cas d'un muscle tonique, sur la réponse primaire qui est doublée ou triplée et sur l'« afterdischarge » qui est d'ailleurs faiblement modifiée (*fig. 42 A hors texte*, type de contraction réflexe du semi-tendineux après injection de 3 γ de strychnine).

Après stabilisation de la réponse réflexe, l'injection intraveineuse de fortes doses d'acétylcholine, 50 γ à 100 γ (animal ayant préalablement reçu de l'atropine pour prévenir toute modification cir-

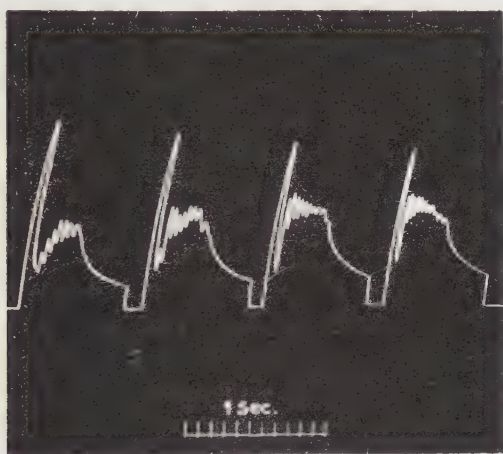


FIG. 43. — Contractions réflexes du muscle semi-tendineux d'une grenouille spinale ayant reçu en injections intraveineuses : 25 grammes d'atropine (sans action) ; 15 minutes plus tard, 3 γ de strychnine (qui a augmenté l'amplitude des contractions sans en modifier l'allure qui reste normale) ; 10 minutes après, 100 γ d'acétylcholine. 4 minutes plus tard, l'« afterdischarge » réflexe est fortement augmentée (tracé ci-dessus).

culatoire) est généralement suivie d'une augmentation immédiate et intense de l'« afterdischarge » réflexe, qui peut se prolonger pendant plusieurs secondes (*fig. 42 hors texte*). Parfois les ondes neuroniques se synchronisent et se groupent en décharges rythmiques progressivement décroissantes, la contraction tardive est alors découpée par une série de secousses d'une régularité remarquable (*fig. 43*). Dans certains cas, les décharges médullaires s'espacent et se traduisent sur le myogramme par une série de contractions tardives. Une telle activité rythmique prolongée

apparaît non seulement après une excitation réflexe, mais parfois spontanément à la suite de l'injection d'acétylcholine.

Ces réactions ne sont en aucun cas celles de la cellule nerveuse à l'action stimulante de la strychnine ; l'augmentation de l'« afterdischarge » réflexe par la strychnine est en effet toujours consécutive à un accroissement simultané beaucoup plus important de la réponse primaire. D'autre part, jamais la strychnine seule, aux doses employées, ne provoque de séries de secousses successives apparemment spontanées et sans aucun caractère convulsif, comme celles que nous avons décrites (fig. 43). Cette action ne semble pas davantage devoir être attribuée uniquement à une action anticholinestérasique de la strychnine ; en effet, chez certains animaux préalablement éscrinés et atropinisés, nous avons pu provoquer des réactions rythmiques dans les neurones médullaires, par l'injection intraveineuse d'une petite quantité de strychnine (3 γ), non pas avant, mais après celle d'une dose forte mais dans ce cas inefficace (ou même légèrement dépressive) d'acétylcholine (50 γ à 100 γ) (fig. 44 hors texte).

D'autre part, à l'opposée de l'effet de la strychnine sur les réflexes des muscles toniques, l'action porte surtout sur l'« afterdischarge ». La secousse primaire est généralement doublée ou triplée comme par la strychnine seule, mais la contraction tardive présente une amplitude, inaccoutumée et parfois même dépasse considérablement la réponse initiale (fig. 44).

Dans toutes les observations précédentes, la propriété de stimulation de l'activité rythmique des cellules nerveuses appartient sans aucun doute à l'acétylcholine ; son exagération en présence de faibles doses de strychnine résulte vraisemblablement d'une double action de cet alcaloïde sur les neurones :

1) Augmentation de leur réactivité à l'action stimulante de l'acétylcholine.

2) Diminution de leur sensibilité à l'action dépressive de cette même substance. Comme le montrent en effet les recherches sur l'animal strychnisé, des doses énormes d'acétylcholine (500 γ) ne produisent aucune dépression de l'activité réflexe médullaire.

De l'ensemble des recherches précédentes, il résulte que l'acétylcholine exerce, comme la nicotine, sur l'activité rythmique de la cellule nerveuse, deux actions antagonistes, excitante aux faibles doses, dépressive aux doses plus fortes. Il est probable que ces deux influences, vraisemblablement indépendantes, s'exer-

cent simultanément ; la réaction observée serait alors la résultante de deux effets opposés d'intensité variable suivant la dose. Certaines substances (ésérine, strychnine), peuvent modifier la sensibilité des neurones à ces deux influences. De plus, par leur propriétés anticholinestérasiques, la strychnine et surtout l'ésérine s'opposent à l'hydrolyse fermentaire de l'acétylcholine dans l'organisme et augmentent ainsi la durée de son action. En présence de ces corps, l'acétylcholine manifeste avec une intensité et une durée inaccoutumée son pouvoir de stimulation de la rythmicité neuronique.

Ces résultats d'actions combinées de plusieurs produits, n'ont toutefois d'intérêt véritable qu'en tant qu'ils nous fournissent en quelque sorte le tableau agrandi dans le temps et l'espace, de propriétés que l'acétylcholine possède en l'absence de toute sensibilisation des neurones. La mise en évidence grâce au procédé d'injection intraaortique proche, d'une action stimulante de l'acétylcholine à doses infimes (0,1 γ , 0,5 γ) sur l'activité rythmique des neurones est certainement le résultat de beaucoup le plus important.

Le fait que des quantités aussi faibles d'acétylcholine ont une action stimulante, aussi nette et aussi semblable sur les réseaux neuroniques de l'écorce cérébrale, de la moelle épinière et des ganglions d'Invertébrés suggère, en effet, l'intervention possible d'un facteur neurohumoral, dans le déterminisme de l'activité rythmique des neurones.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

A — DIVERSES FORMES DE RYTHMICITÉ NEURONIQUE. IDENTITÉ DES MÉCANISMES EN JEU DANS L'ACTIVITÉ NEURONIQUE SPONTANÉE ET DANS L' « AFTERDISCHARGE »

Comme nous venons de le voir, l'aptitude au fonctionnement périodique est une propriété commune à des groupes très variés de cellules nerveuses ; elle se manifeste sous des formes diverses : activité rythmique entretenue, « afterdischarge », activité rythmique autonome.

Certains neurones médullaires sont normalement soumis à l'arrivée incessante d'influx afférents, chaque cellule nerveuse répond à cette stimulation continue et irrégulière par une décharge périodique d'une parfaite régularité, dont le rythme est vraisemblablement déterminé, à la fois par les propriétés de sommation du neurone et par la valeur de la période réfractaire et de la phase de subnormalité post-réactionnelle qui lui fait suite. Toutefois, cette régularité de réaction à une stimulation irrégulière, sans cesse renouvelée, n'est qu'une première indication des possibilités de fonctionnement rythmique autonome des cellules nerveuses. En effet, dans de nombreux neurones médullaires, la décharge ne prend pas fin avec l'excitation mais se poursuit un certain temps après l'arrivée du dernier influx afférent, en une « afterdischarge » de durée variable. Bien plus, en l'absence de toute stimulation, divers centres nerveux présentent un fonctionnement périodique continu, ayant tous les caractères d'une activité autonome spontanée. Ces centres peuvent d'ailleurs aussi être le siège d'un phénomène d' « afterdischarge » réactionnelle.

Les réactions rythmiques d' « afterdischarge » médullaire et corticale et l'activité électrique spontanée, résultent vraisemblablement de la mise en jeu de processus nerveux identiques.

Il est en effet manifeste, oscillographiquement, que l' « after-

discharge » corticale n'est que l'intensification passagère, consécutive à une stimulation directe ou indirecte des cellules nerveuses, de l'automatisme rythmique préexistant ou latent des agrégats neuroniques de l'écorce ; ses variations d'intensité suivent d'ailleurs étroitement celles de l'activité spontanée.

D'autre part, les « afterdischarges » spinale et corticale ne sont pas seulement analogues par leur mode de production et par leur aspect, mais elles jouissent de propriétés identiques vis-à-vis de différents facteurs physiques et pharmacodynamiques. Toutes deux sont, en effet, renforcées ou déprimées électivement (par rapport à la réaction neuronique initiale) par les mêmes agents stimulants (polarisation négative, potassium, nicotine, acétylcholine) ou dépresseurs (polarisation positive, anoxémie, calcium, acétylcholine à dose dépressive, barbituriques à doses narcotiques). Ces différents résultats permettent d'admettre que l'« afterdischarge » d'un réflexe spinal est aussi la manifestation transitoire d'un automatisme latent.

De plus, tous les agents modificateurs de l'« afterdischarge » neuronique exercent, dans les mêmes conditions, et aux mêmes doses, parfois infimes (de l'ordre du millième de milligramme pour l'acétylcholine) une action stimulante ou dépressive, absolument comparable sur l'activité électrique spontanée des cellules nerveuses. Les analogies nombreuses que nous venons de rappeler entre « afterdischarge » et activité spontanée autorisent à penser que ces deux aspects du fonctionnement nerveux périodique, différents par leur cause et leur durée, sont en réalité la manifestation d'une même propriété de rythmicité que les neurones possèdent à des degrés variés.

Nous avons maintes fois signalé une telle différence d'aptitude à la rythmicité entre les neurones médullaires en jeu dans l'arc réflexe des muscles non toniques d'une part, des muscles toniques, d'autre part, chez le Batracien spinal : une même stimulation réflexogène provoque dans les premiers une brève décharge d'influx, dans les seconds une décharge identique suivie d'une « afterdischarge » rythmique. De plus, les nombreux facteurs qui augmentent l'intensité et la durée de cette « afterdischarge », parfois dans des proportions considérables, ne modifient pas la réponse réflexe des muscles non toniques ; seules des stimulations intenses et généralement nocives pour la cellule nerveuse, réussissent à provoquer une réaction périodique prolongée

des neurones en jeu (tel est le cas d'une polarisation médullaire intense).

Il est donc bien établi que les cellules nerveuses médullaires présentent des tendances très inégales au fonctionnement rythmique ; cette seule différence pourrait expliquer que dans les conditions normales certains neurones pulsent régulièrement de façon continue tandis que pour d'autres la rythmicité ne se manifeste qu'à la suite d'une stimulation et n'est que transitoire.

Des arguments expérimentaux viennent d'ailleurs à l'appui de cette hypothèse. Tout d'abord, sous l'action de divers facteurs, physiques et pharmacodynamiques, la durée de l'« afterdischarge » peut être augmentée dans d'énormes proportions, normalement inférieure à une seconde, elle peut alors atteindre plusieurs secondes (effets de la déafférentation de la moelle chez le Crapaud, d'une polarisation négative, de la nicotine, de la choline, de l'acétylcholine, actions simultanées de l'ésérine et de l'acétylcholine, de la strychnine et de l'acétylcholine (fig. 16, 17, 22, 23, 32, 36, 43 et *hors texte* fig. 20, 28, 42, 44).

Parfois même, dans les neurones ainsi modifiés, des séries de décharges régulières, apparemment spontanées, séparées par des pauses, se succèdent pendant plusieurs minutes (fig. 13 et *hors texte* fig. 41).

D'autre part, sur des neurones à activité spontanée fortement déprimée, une stimulation sensorielle intense et répétée peut faire naître une « afterdischarge » de très longue durée. Sur le cortex des Mammifères, de telles observations sont rares, car la dépression intense et prolongée de l'activité électrique est généralement incompatible, avec la vie même de la cellule nerveuse. Cependant, chez un chat (préparation « encéphale isolé ») à activité corticale à peu près abolie depuis deux heures par injection intracarotidienne de quelques milligrammes de chlorure de potassium, nous avons réussi, à plusieurs reprises, à provoquer, par une série rapide de brefs stimuli acoustiques, une décharge électrique intense et prolongée (6 à 8 minutes) (fig. 45 *hors texte*). Les ondes ainsi produites, d'amplitude anormale (plus de 20 cm.), présentaient par leur dimension et leur régularité, une ressemblance frappante avec les pulsations d'un cortex strychnisé (fig. 19 *F hors texte*) témoignant d'une synchronisation extrême et anormale des activités élémentaires.

Les neurones moins fragiles des Invertébrés supportent par con-

tre, sans dommage important, une longue période de dépression de leur activité électrique. Dans ce cas, des stimulations sensorielles répétées provoquent une véritable restauration des pulsations normales. C'est ainsi que chez le Dytique et l'Ecrevisse quelques excitations lumineuses successives favorisent l'établissement d'ondes de basse fréquence ; ces pulsations analogues aux fluctuations spontanées du potentiel ganglionnaire, acquièrent alors progressivement leur rythme caractéristique et peuvent se succéder régulièrement pendant plusieurs heures (*fig. 4 D E hors texte*). Tous les intermédiaires semblent donc exister entre la brève « afterdischarge » médullaire et l'activité rythmique spontanée continue qui, dans le cas précédent, peut être considérée comme une véritable « afterdischarge » de durée indéfinie. Tout se passe comme si une stimulation directe ou indirecte des neurones y libérait une énergie potentielle permettant à un automatisme neuronique latent de se manifester.

Un autre résultat expérimental du même ordre confirme ce point de vue. Chez le chat (préparation « encéphale isolée ») certains facteurs (froid, barbituriques) permettent de modifier l'activité électrique qui est alors caractérisée par une succession de trains d'ondes alpha, séparés par des pauses (*fig. 11 C D hors texte*). Dans ce cas, des stimuli sonores répétés n'ont pas sur les potentiels de l'aire acoustique leur effet normal, mais provoquent prématurément l'apparition d'un train d'ondes identique à ceux qui constituent l'activité spontanée. Le rôle de la stimulation s'est donc limité à activer les processus normaux de rythmicité.

Il est par suite permis de penser que, d'une façon générale, les mêmes mécanismes nerveux intimes entrent en jeu, dans l'activité rythmique transitoire de l'« afterdischarge » et dans le fonctionnement périodique spontané et continu de nombreux centres nerveux. La possibilité de prolonger considérablement dans certaines conditions la durée de l'« afterdischarge » semble indiquer que seules des différences de l'état des cellules nerveuses et vraisemblablement de leur structure physiochimique et de leur métabolisme rendent compte de leur aptitude inégale à la rythmicité. Par contre, dans les neurones les plus variés, cette propriété de fonctionnement périodique présente les mêmes caractères fondamentaux, particulièrement faciles à étudier dans les centres en activité électrique continue.

B — PRINCIPAUX CARACTÈRES DU FONCTIONNEMENT
RYTHMIQUE DANS L'ACTIVITÉ SPONTANÉE
ET L' « AFTERDISCHARGE »

1° Automatisme.

L'activité continue est surtout caractérisée à travers toute la série animale par la présence d'ondes lentes, de fréquence identique (2 à 15 par seconde), dans les cellules nerveuses les plus diverses de Vertébrés et d'Invertébrés. De telles fluctuations rythmiques de potentiel ont été enregistrées dans de petits groupes de neurones (ganglion de Dytique, d'Ecrevisse, ou de Homard ; pulsations captées à l'aide de microélectrodes de dimensions cellulaires dans le cerveau de poulet) et même peut-être dans une seule cellule nerveuse (cellule de la chaîne nerveuse cardiaque de la Limule) *elles représentent alors vraisemblablement les pulsations normales synchronisées des cellules nerveuses au repos.* On est en droit de penser que la même conception d'un automatisme neuronique rend compte des variations électriques de même fréquence de centres plus complexes (ganglions sympathiques, différentes parties du névraxe) et en particulier des ondes alpha (5-15 par seconde) caractéristiques du cortex de l'homme et de l'animal, soustraits à toute excitation sensorielle et à tout effort d'attention.

La similitude des fréquences pulsatiles de structures aussi différentes qu'un cerveau humain et un ganglion d'Invertébré, permet de plus de considérer que ce rythme lent est dans tous les cas celui des ondes élémentaires synchronisées et non pas le résultat d'une fusion d'ondes brèves, comme l'ont supposé certains auteurs. L'étude de l'action de différentes stimulations artificielles (mécaniques, ou électriques) et surtout physiologiques (excitations sensorielles), nous montre de plus que *la cellule nerveuse est susceptible de pulser électriquement suivant tout une gamme de fréquences dont le rythme de repos représente la limite inférieure.*

2° Mécanisme de production d'entretien et de modification de l'activité rythmique.

a) PRODUCTION, ENTRETIEN.

L'activité électrique des neurones présente, sous l'influence de divers facteurs, des fluctuations importantes, stimulation ou dépression, dont l'analyse est particulièrement intéressante dans le cas du facteur physiologique normal que constituent les excitations sensorielles ; celles-ci peuvent être tour à tour, facteurs de production, d'entretien, de régulation ou, au contraire, de destruction du rythme. Nous venons en effet de rappeler que les stimulations sensorielles favorisent la manifestation d'un automatisme latent, dans des neurones à fonctionnement périodique faible ou nul. D'autre part, l'existence d'un minimum de stimulation est indispensable au maintien de l'activité rythmique ; celle-ci est, en effet, toujours fortement déprimée, sinon abolie chez les Invertébrés par l'isolement complet d'un ganglion (ADRIAN [14], BONNET [88]) et chez les Vertébrés par la déafférentation complète d'une région de l'écorce cérébrale (BISHOP [78], BREMER [110]). Chez les Invertébrés, comme chez les Vertébrés, *on doit donc admettre que l'entretien de l'automatisme neuronique par le stimulus endogène nécessite l'existence d'un certain tonus central maintenu par un minimum de stimulation sensorielle.*

b) MODIFICATION.

z) Processus de synchronisation et désynchronisation des ondes.

Facteurs de déclenchement et d'entretien de l'activité rythmique du neurone, les excitations sensorielles peuvent aussi être des agents modificateurs. Il convient, à ce point de vue, de distinguer l'action des stimulations sensorielles intenses et celles des excitations modérées ou faibles. Les premières font apparaître des ondes plus amples, présentant un rythme rapide régulier : action des excitations lumineuses chez le Dytique et l'Ecrevisse, des

stimulations sensorielles continues sur le cortex acoustique du chat (BREMER [107]). Par contre, les excitations modérées, vraisemblablement parce qu'elles produisent un asynchronisme des fluctuations de potentiel, neuronique, peuvent déprimer l'amplitude et détruire le rythme des pulsations. Ce phénomène observé pour la première fois sur l'encéphalogramme humain, (« réaction d'arrêt » de BERGER), se manifeste par l'effacement des ondes alpha dans les zones voisines de l'aire de projection corticale des terminaisons sensitives excitées. Chez l'homme, les ondes de basse fréquence, n'apparaissent en effet, avec netteté qu'au cours du repos sensoriel et mental (BERGER) ; de même chez l'animal, les pulsations neuroniques acquièrent une régularité remarquable après réduction des excitations sensorielles : effet de l'obscurité chez le Dytique ou l'Ecrevisse (*fig. 4 B C hors texte*), de la déafférentation partielle de l'écorce chez le Chat (BREMER [101-104-109]), du sommeil normal ou barbiturique, qui, vraisemblablement abolissent la transmission aux neurones corticaux des influx nés à la périphérie, opérant ainsi une véritable déafférentation corticale (BREMER [109]).

En réalité, ces actions variées, parfois opposées, des excitations sensorielles, sur le rythme de repos d'un groupe de cellules nerveuses, peuvent être rapportées à un effet unique d'excitation de l'activité de chaque neurone, se traduisant par une augmentation de la décharge d'influx (ADRIAN [14]) ; *l'amplitude des variations de potentiel enregistrées et la régularité du rythme dépendent donc du nombre de cellules en phase et du degré de synchronisation des ondes élémentaires*. Cette synchronisation est évidemment d'autant plus facile que les neurones pulsent suivant des fréquences voisines. L'existence de deux rythmes limites (lent et rapide) particulièrement nets, d'une part en l'absence d'excitation, d'autre part, sous l'influence de stimulations sensorielles intenses, permet d'admettre que les fréquences des ondes de la plupart des neurones sont alors sensiblement les mêmes : fréquence spontanée faible, caractéristique de toute cellule nerveuse au repos, fréquence limite rapide de la cellule soumise à une excitation maxima. Chaque neurone serait susceptible de répondre suivant toute la gamme des fréquences intermédiaires à des excitations d'intensité variable. Cette interprétation permet de rendre compte de la destruction du rythme par les stimulations sensorielles modérées qui, excitant les neurones à des degrés divers, provoque-

raient des pulsations électriques de fréquences trop différentes pour que leur synchronisation soit possible.

β) Processus d'inhibition des ondes.

Toutefois, il ne semble pas que seul un processus de désynchronisation puisse rendre compte, dans tous les cas, de la dépression ou de l'abolition réversible des ondes neuroniques par les différents agents physiques (froid, faradisation), humoraux et pharmacodynamiques (anoxémie, hypoglycémie, fluorure de sodium, potassium, acétylcholine à forte dose, éserine, strychnine, anesthésiques).

En effet, certains des facteurs précédents ne s'opposent manifestement pas à la synchronisation des pulsations électriques des neurones ; ainsi, sous l'action modérée de l'anoxémie, du froid, de l'hypoglycémie, des barbituriques, de la strychnine, l'activité corticale est caractérisée par une succession régulière d'ondes ou de trains d'ondes de grande amplitude qui témoignent d'une synchronisation normale (*fig. hors texte 7 C, 11 C, 19 F*) ou même exagérée des pulsations élémentaires. Cependant, ces phases d'activité synchrone des neurones sont séparées par des périodes plus ou moins longues de silence électrique, au moins apparent, et l'« afterdischarge » réactionnelle est toujours absente ou fortement déprimée.

D'autre part, il est logique d'admettre que, de même que certains facteurs favorisent la manifestation d'une activité nerveuse rythmique, d'autres exercent une action dépressive plus ou moins intense sur l'aptitude des neurones à la rythmicité, provoquant en particulier un ralentissement anormal de la fréquence des ondes élémentaires. Des mécanismes d'inhibition vraie de l'activité neuronique ont d'ailleurs été décrits qui sont vraisemblablement en rapport soit avec la phase réfractaire, soit avec la période plus longue d'excitabilité subnormale qui lui fait suite (HUGHES et GASSER [277], HUGUES, Mac COUCH et STEWART [278], ERLANGER et GASSER [196]). Tel est le cas de la « période silencieuse », suspension momentanée, de la décharge continue d'influx par des cellules nerveuses médullaires en activité rythmique entretenue, à la suite de leurs réactions simultanées à un stimulus réflexogène bref et intense.

Période réfractaire et phase d'excitabilité subnormale ne rendent d'ailleurs pas compte seulement de l'inhibition des décharges d'influx, mais aussi de la dépression des ondes neuroniques lentes, spontanées ou provoquées. BARTLEY et BISHOP [54] ont, en effet, observé qu'une pulsation produite dans un groupe de neurones corticaux par une brève excitation électrique, entraîne la suppression de l'onde spontanée qui devrait normalement la suivre à un court intervalle ; inversement d'ailleurs, aucune onde réactionnelle ne peut être artificiellement provoquée pendant la période réfractaire de même durée qui accompagne toute onde spontanée. Les fluctuations de potentiel neuroniques spontanées et provoquées jouissent donc à ce point de vue encore de propriétés absolument identiques.

D'autres phénomènes de plus longue durée, d'inhibition des ondes neuroniques lentes, ne peuvent être rapportés à la phase réfractaire des neurones mais plutôt à la période d'excitabilité subnormale qui lui fait suite (GASSER et collaborateurs [196-277-278]). C'est ainsi que chez la Grenouille spinale, il est possible d'abolir la réponse réflexe d'un muscle de la cuisse en faisant précéder, à un intervalle convenable, le stimulus réflexogène porté sur le sciatique homolatéral, d'une excitation sous-liminaire du même nerf ou du nerf contralatéral. Les enregistrements simultanés de la secousse réflexe et des potentiels médullaires lents dérivés par les racines postérieures (potentiels réactionnels des neurones intercalaires des cornes postérieures à une volée d'influx centripètes) permet de rapporter l'inhibition de la contraction à une dépression de l'amplitude des ondes médullaires lentes négatives ainsi observées. Cette dépression contemporaine de la phase d'excitabilité subnormale post-réactionnelle des neurones semble sous la dépendance de la variation positive lente de potentiel qui fait suite à l'onde réactionnelle négative (*fig. 47-48, hors texte*). Nous avons vu que par leur forme, leur durée et leurs principales propriétés les pulsations neuroniques spontanées peuvent être rapprochées de ces potentiels réactionnels lents des cellules nerveuses médullaires ; il est donc permis d'admettre que, dans certains cas, les ondes électriques spontanées peuvent aussi subir une dépression véritable, en relation avec une phase d'excitabilité subnormale et liée à une variation lente positive du potentiel des neurones. Un tel rapport a d'ailleurs été établi dans les neurones de l'aire corticale motrice; DUSSER de BARENNE et Mac CULLOCH [180],

d'une part, MORUZZI [360-364], d'autre part, ont, en effet, observé que l'intensification des pulsations spontanées provoquée par une faradisation est parallèle à une phase de facilitation (augmentation de l'excitabilité) ; par contre, à la dépression de l'activité électrique qui lui succède parfois, correspond une phase d'excitabilité subnormale, pendant laquelle on peut enregistrer une variation positive lente du potentiel cortical.

Il est donc permis de penser que l'inhibition des pulsations nerveuses spontanées, par divers facteurs, pourrait être, dans certains cas, en rapport avec une variation positive lente du potentiel, entraînant un ralentissement anormal du rythme des pulsations. Cette altération de la rythmicité peut évidemment être d'importance variable dans les différents neurones d'une même région, par suite, il est possible qu'un asynchronisme des pulsations complète la dépression vraie de l'activité rythmique provoquée par des agents variés.

Processus de désynchronisation d'une part, d'inhibition vraie d'autre part, agissant seuls ou simultanément, semblent être les deux facteurs essentiels de réduction ou d'abolition des ondes rythmiques de la cellule nerveuse.

C. — PROPRIÉTÉS DES ONDES NEURONIQUES

1° Nature. Propagation.

L'onde neuronique spontanée, comme l'onde médullaire lente, provoquée par une brève volée d'influx centripètes, avec laquelle elle présente de nombreuses analogies, est très semblable, par son caractère général de variation électrique négative, à un influx nerveux ; elle en diffère cependant par sa durée considérablement plus longue, ce qui suggère qu'elle pourrait représenter un processus réactionnel du même ordre, caractérisant des éléments de grandes constantes chronologiques, les cellules nerveuses.

Toutefois, les pulsations neuroniques ne semblent pas être assimilables à des potentiels d'action propagés. En effet, quand un centre nerveux est le siège d'ondes lentes caractéristiques, les fibres efférentes ne présentent aucune activité électrique analogue. Une étude comparative de cette nature est particulièrement facile entre les ganglions nerveux des Invertébrés et les connectifs qui les relient. Dans ce cas, aux variations lentes du potentiel ganglionnaire, sont souvent associées des décharges plus ou moins importantes de brefs influx, dans les fibres efférentes ; ces décharges sont d'ailleurs parfois très faibles et elles peuvent augmenter avec l'amplitude et la fréquence des pulsations neuroniques (*fig. 3 hors texte*).

Dans les conditions normales, il ne semble pas y avoir dans les centres de propagation véritable des ondes de neurone à neurone ; ainsi, chez les Mammifères, les différentes aires cytoarchitectoniques corticales pulsent en effet, généralement suivant des rythmes différents ; de même, chez les Crustacés, deux ganglions consécutifs, reliés par des connectifs nerveux intacts, présentent au repos des activités rythmiques absolument indépendantes ; nous avons même pu observer un brusque changement de la fréquence dans l'un des ganglions, après une onde d'amplitude particulièrement grande, sans que l'activité électrique parfaitement

régulière du ganglion voisin soit en aucune façon perturbée (*fig. 2 hors texte*).

Cependant, dans des groupes de neurones contigus, tels que ceux d'un même ganglion, des interactions indiscutables, facilitées sans doute par la richesse du réseau de fibres interneuroniques centrales, se manifestent par la synchronisation des ondes élémentaires. Il est vraisemblable que ces actions neuroniques réciproques ne s'effectuent pas nécessairement par l'intermédiaire d'influx et qu'elles sont aussi en rapport avec une propagation électrotonique des ondes à faible distance, analogue à celle observée dans le cas des ondes médullaires lentes (BARRON et MATTHEWS [44-45], BONNET et BREMER [91-92]).

Dans d'autres cas, cependant, les modifications de l'activité rythmique provoquées dans une aire déterminée, semblent se transmettre à des régions plus ou moins lointaines ; la transmission résulte alors vraisemblablement d'une propagation d'influx de neurone à neurone. C'est ainsi que l'« afterdischarge » produite par une stimulation directe ou réflexe d'un centre nerveux, s'irradie progressivement au delà de son point de départ, des neurones en nombre croissant et situés de plus en plus loin du centre initiateur de la décharge entrant progressivement en activité périodique. Il ne s'agit pas, toutefois, dans ce cas, d'une propagation d'ondes comparable à celle d'un potentiel d'action axonique mais d'une transmission synaptique d'influx par les multiples fibres de liaison interneuronique provoquant la réaction rythmique de cellules de plus en plus nombreuses et de plus en plus éloignées. Le sens de la propagation des ondes de l'« afterdischarge » corticale est nettement défini, l'intensification de l'activité du cortex après excitation électrique directe modérée d'une zone motrice est en effet limitée à l'aire cytoarchitectonique stimulée et à l'aire homologue contralatérale (MORUZZI [364]). Une stimulation plus forte provoque une profonde modification de l'« afterdischarge », qui est alors constituée par des pulsations de grande amplitude rappelant celles de l'épilepsie spontanée ; ces ondes apparaissent encore d'abord dans la seule zone corticale excitée et, bientôt, dans l'aire correspondante contralatérale. Dans tous les cas, la transmission s'effectue par les fibres de liaison normale interhémisphérique, elle est, en effet, abolie par leur section (MORUZZI ([364])). Cette propagation résulte vraisemblablement de la mise en jeu de phénomènes de sommation synaptique

d'influx et de facilitation, ainsi qu'en témoigne le retard important observé par MORUZZI entre les ondes épileptiques correspondantes du cortex stimulé et du cortex contralatéral.

Des résultats comparables à ceux que nous venons de décrire ont été fournis par l'étude de la propagation des grandes pulsations électriques provoquées par strychnisation locale du cortex (KORNMÜLLER [303], BREMER [105]). Les ondes convulsives apparaissent non seulement dans l'aire strychnisée, mais encore dans la zone homologue contralatérale (GOZZANO [246], MORUZZI [360-364]). Une telle transmission nécessite aussi l'intégrité des commissures interhémisphériques ; de plus, les pulsations ne sont pas synchrones dans les deux zones homologues, mais séparées par un temps de latence analogue à celui observé pour l'épilepsie produite par faradisation. La transmission des grandes ondes strychniques est donc également sous la dépendance d'une sommation synaptique d'influx.

Dans tous les cas, après une stimulation physique ou pharmacodynamique intense et localisée, l'activité convulsive finit par déborder au delà des limites de l'aire excitée et par envahir tout le cortex, vraisemblablement par l'intermédiaire des nombreuses fibres de connections neuroniques intracorticales. Une différence entre les diverses ondes convulsives provoquées doit cependant être signalée, tandis que les ondes strychniques sont stationnaires (BREMER [111-112-113]) les ondes du cortex épileptique ont un caractère propagatoire (ADRIAN et MATTHEWS [22], ADRIAN [12]). Toutefois, comme l'a suggéré MORUZZI [364], ces divergences pourraient résulter uniquement de la rapidité et de l'intensité plus ou moins grande avec laquelle s'effectuent les opérations de recrutement neuronique dans les différentes conditions expérimentales.

Dans le cortex, toutes les transitions peuvent être observées entre l'activité électrique spontanée, l'« afterdischarge » normale et la décharge convulsive, aussi est-il permis d'admettre que la transmission, lorsqu'elle se produit dans les conditions physiologiques normales, s'effectue par un mécanisme analogue à celui que nous venons de décrire pour les ondes convulsives quelle que soit leur origine. Un tel processus d'irradiation des ondes neuroniques provoquées a été signalé dans les centres nerveux d'animaux variés (Mammifères, Oiseaux, Vertébrés à sang froid) et même dans le réseau nerveux beaucoup plus simple de l'Actinie (PANTIN [374 à 377]).

L'importance des phénomènes de sommation et de facilitation dans l'intensification et l'extension de l'activité rythmique des neurones apparaît de façon particulièrement nette dans le cas de l'« afterdischarge » réflexe des muscles toniques des Batraciens. On peut en effet, par des stimulations réflexogènes successives de rythme lent, mais suffisant pour parvenir aux neurones pendant l'« afterdischarge » consécutive à l'excitation précédente, provoquer une contraction de longue durée, lentement croissante qui atteint finalement une amplitude considérable. Un tel résultat ne peut être expliqué que par la mise en activité rythmique de neurones de plus en plus nombreux grâce à un recrutement progressif par sommation et aussi par une intensification par facilitation des décharges périodiques des neurones actifs (fig. 5).

L'ensemble des faits que nous venons de décrire permet de supposer que, normalement, les mécanismes de facilitation et de sommation d'influx jouent un rôle important dans l'irradiation centrale des phénomènes d'excitation et de modification de l'activité périodique des neurones.

2° Ondes neuroniques et décharges d'influx.

Aux ondes rythmiques spontanées de la cellule nerveuse sont souvent associées des décharges plus ou moins importantes d'influx dans les nerfs efférents, tel est le cas des centres respiratoires, des centres moteurs corticaux et médullaires pendant une « afterdischarge » motrice, ou encore des centres ganglionnaires (cardiaques, respiratoires ou moteurs) des Invertébrés. Cependant, ces décharges sont parfois très faibles et peuvent diminuer avec l'amplitude et la fréquence des pulsations (*fig. 3 hors texte*). De plus, les ondes neuroniques ne sont souvent accompagnées d'aucune réaction motrice périphérique; toutefois, comme nous l'avons déjà vu, l'absence d'effet moteur, des ondes corticales n'implique pas l'absence de décharge d'influx; les observations de BREMER [112] et de MORUZZI [364] sur les ondes provoquées par strychnisation ou faradisation locale du cortex semblent en effet indiquer que l'effet moteur des décharges est conditionné, d'une part par leur fréquence, d'autre part, par l'excitabilité des centres sous-corticaux qui ne sont ébranlés que par sommation des influx corticifuges.

Pour certains physiologistes, la production d'une décharge d'influx serait en rapport avec l'intensité de la négativité des neurones ; chez le Dytique, ADRIAN [14] a observé, en effet, que l'apparition d'influx est précédée d'une lente dépolarisation du ganglion par rapport au nerf, et, lorsque le rythme des pulsations neuroniques est net (action de stimulations intenses), les groupes d'influx apparaissent périodiquement au sommet de chaque onde, c'est-à-dire quand la négativité du ganglion est maxima. ADRIAN et BUYTENDIJK [18] avaient auparavant déjà décrit un phénomène semblable lié à l'activité du centre respiratoire du Cyprin. Un tel rapport entre les variations de la polarisation et la production d'influx n'est d'ailleurs pas particulier aux neurones présentant une activité rythmique spontanée ; il a été observé aussi dans le ganglion cervical supérieur (ECCLES [184] et dans les cellules médullaires de Vertébrés (BARRON et MATTHEWS [44,45], BONNET et BREMER [91-92]). Dans tous ces cas les influx apparaissent quand la variation négative de potentiel est voisine de son maximum, et d'après certains auteurs (ADRIAN, BARRON et MATTHEWS), l'émission d'influx ne se produirait que si l'onde négative atteint une amplitude suffisante. Il est, d'autre part, démontré qu'une polarisation négative artificielle de certains neurones augmente l'importance et la durée des décharges motrices : ganglions d'Insectes (AUGER et FESSARD [31]), neurones médullaires (BONNET et BREMER [89], MATTHEWS [351]). Enfin, dans les nerfs eux-mêmes, particulièrement les nerfs amyéliniques de Crustacés, des trains d'influx sont facilement créés par une dépolarisation locale des fibres (FESSARD [201]).

Ces observations suggèrent que la variation négative du potentiel neuronique pourrait être l'expression d'un processus réactionnel intermédiaire, non propagé de la cellule nerveuse et de ses dendrites, cette dépolarisation serait l'antécédent immédiat de la décharge d'influx qui se produirait pour un niveau critique de la négativité. Cependant, certains faits expérimentaux ne sont pas en accord avec une telle hypothèse, en particulier, dans le cas des ondes lentes spinales, la limitation de la sommation des négativités produites par deux volées d'influx centripètes, par la période réfractaire absolue des neurones (HUGHES et GASSER [277], BONNET et BREMER [91]. De plus, le fait que des négativités spinales, dérivées par les racines antérieures, peuvent ne pas être accompagnées de signes (oscillographiques ou myographiques)

de décharge d'influx, pourrait être dû, soit à l'insuffisance numérique de ces influx, soit à des conditions pathologiques, tout ceci n'impliquant pas l'indépendance des deux phénomènes dans les conditions physiologiques normales.

D. — ORIGINE DE LA RYTHMICITÉ

Si l'assimilation des fluctuations régulières de potentiel enregistrées dans de nombreux centres nerveux à des ondes élémentaires monophasiques synchronisées est valable, le problème de leur mécanisme intime devient celui de tous les automatismes de la substance vivante ; comme les pulsations, qu'il est possible, au moyen de divers artifices de faire apparaître dans un faisceau de fibres nerveuses (FESSARD [201]), les ondes électriques périodiques des centres pourraient être rangées dans la catégorie des oscillations de relaxation. En l'absence de toute stimulation secondaire, la rythmicité neuronique serait ainsi la conséquence d'une action continue, permettant à tout instant, aux cellules nerveuses d'acquérir une certaine charge électrique qu'elles perdraient périodiquement dès que leur potentiel atteint un niveau critique.

1° Origine métabolique.

Pour HOAGLAND [270], le processus non rythmique en jeu serait de nature métabolique ; l'étude de l'action de la température sur les ondes alpha corticales ont conduit cet auteur à supposer que la fréquence des pulsations neuroniques pourrait être déterminée par la vitesse de réactions chimiques liées à la respiration cellulaire. Toutefois, *une telle origine d'ordre purement chimique de la rythmicité est peu probable*, les processus métaboliques en rapport avec la composition du sang (particulièrement avec sa teneur en oxygène, gaz carbonique, glucose) sont vraisemblablement plutôt des éléments de contrôle ou de régulation du fonctionnement périodique des neurones que sa cause immédiate.

2° Origine physique ou physico-chimique.

Des renseignements intéressants quant à cette origine nous sont fournis par l'étude des processus déterminant la réaction rythmique transitoire des neurones dans l' « afterdischarge ». Deux hypothèses principales peuvent rendre compte de ce phénomène :

La première attribue la décharge périodique à une modification cellulaire interne ou superficielle (dépolarisation de membrane) résultant de la réaction primaire de la cellule nerveuse (ADRIAN [12], BARRON et MATTHEWS [45]). Cependant, s'il en était ainsi, l'importance de l' « afterdischarge » (fréquence, durée) devrait, semble-t-il, être le plus souvent fonction de l'amplitude de la réponse initiale ; or, il n'en est rien, et nous avons maintes fois signalé l'indépendance des deux réactions vis-à-vis de nombreux agents physiques ou chimiques.

La deuxième hypothèse apparaît plus plausible, qui admet que la décharge rythmique est favorisée ou provoquée par une substance chimique extracellulaire libérée par l'arrivée aux synapses d'influx centripètes et disparaissant progressivement de son lieu d'action par diffusion ou par destruction fermentaire (BALIFF, FULTON et LIDDELL, voir FULTON [218], BONNET et BREMER [89]).

Pour certains auteurs, une migration d'ions potassium jouerait un rôle important par modification du rapport potassium interne-potassium externe des cellules nerveuses. Une perte de potassium par les neurones a en effet été observée dans le ganglion cervical supérieur après excitation des fibres préganglionnaires (VOGT [451]) ; or, nous avons vu que le potassium exerce une action stimulante sur les neurones sympathiques (FELDBERG et VARTIAINEN [199], BROWN et FELDBERG [137]), corticaux et médullaires. Toutefois, cet effet excitant ne se manifeste que pour des doses fort élevées par rapport à celles qui sont susceptibles d'être libérées au niveau des synapses. Aussi est-il permis de penser que la rythmicité cellulaire ne peut être attribuée uniquement à un mouvement d'ions potassium.

Une autre série de recherches sur le ganglion sympathique a révélé que l'addition de potassium au liquide de perfusion d'un ganglion cervical supérieur de chat, normalement innervé, pro-

voque une libération d'acétylcholine ; le calcium, antagoniste du potassium, s'oppose à l'apparition de cette substance. La décharge d'ions potassium aux terminaisons nerveuses, pourrait donc entraîner une production d'acétylcholine dont nous avons montré l'action excitante sur l'activité rythmique de la cellule nerveuse. Ce résultat ajouté à d'autres que nous allons rappeler suggère que l'acétylcholine pourrait être la cause immédiate ou un des facteurs essentiels de l'« afterdischarge » centrale. L'acétylcholine, intermédiaire chimique probable de l'excitation des nerfs parasympathiques aux organes de la vie végétative qu'ils innervent (voir bibliographie dans BACQ [37]) est aussi considérée par quelques physiologistes comme le facteur de transmission des influx au niveau des synapses centraux (bibliographie dans BREMER et KLEYNTJENS [124]). Le fait le plus important en faveur de cette théorie est la libération dans le ganglion sympathique, après excitation des fibres préganglionnaires, d'acétylcholine en quantité suffisante pour qu'elle puisse jouer le rôle d'intermédiaire chimique de la transmission d'influx (FELDBERG et GADDUM [197], Mac INTOSH [339-340]).

Dans les centres nerveux supérieurs, la formation synaptique d'acétylcholine n'a par contre jamais été mise en évidence, elle n'est cependant pas invraisemblable, car le tissu nerveux est riche en complexes acétylcholiniques plus ou moins facilement dissociable *in vitro* (DIKSHIT [158], GAUTRELET [224], STEDMANN [436-437], LOEWI [323-324], LOEWI, HAGEN, KOHN et SINGER [325], CORTEGGIANI [145]) et, de plus, il a, *in vitro* aussi, la capacité de synthétiser l'acétylcholine ou un complexe inactif de celle-ci (MANN, TENNENBAUM et QUASTEL [342]). D'autre part, ce tissu renferme une cholinestérase dont la quantité beaucoup plus considérable dans la substance grise que dans la substance blanche (NACHMANSOHN [365 à 369], PIGHINI [379]) semble, comme dans tous les tissus, être proportionnelle à la richesse en synapses actifs (MARNAY et NACHMANSOHN [345]) ; d'un point de vue purement finaliste il est vrai, cette observation pourrait indiquer que la cholinestérase a, au niveau des synapses un rôle particulièrement important à jouer. De plus, NACHMANSOHN a calculé que la cholinestérase serait en quantité suffisante dans le système nerveux central, pour inactiver, dans le temps de la période réfractaire des neurones, l'acétylcholine libérée par les influx au niveau des synapses. Cependant, ce n'est là qu'un calcul basé sur des

expériences *in vitro* et non une démonstration, dans les conditions physiologiques normales, de la destruction extrêmement rapide de l'acétylcholine que nécessiterait son intervention dans la transmission centrale des influx.

De ce qui précède, il résulte que, si de nombreuses expériences *in vitro* suggèrent que l'acétylcholine pourrait jouer un rôle important dans l'activité nerveuse centrale, ces observations ne démontrent pas que ce rôle soit nécessairement celui d'intermédiaire chimique de l'excitation. Par contre, de nouveaux résultats expérimentaux, s'ajoutant à ceux que nous venons de rappeler, plaident fortement en faveur d'un déterminisme neurochimique, acétylcholinique de la rythmicité transitoire qui se manifeste dans l'« afterdischarge ». Un premier fait est l'action stimulante élective de doses extrêmement faibles d'acétylcholine (de l'ordre du dix millième de milligramme) sur l'« afterdischarge » médullaire de la grenouille (réflexe spinal à un ou deux chocs d'induction) (fig. 26, 27, et *hors texte* fig. 28) ou corticale du chat (fig. 25 *hors texte*), alors que la décharge primaire, étudiée myographiquement et oscillographiquement n'est pas modifiée ou même est déprimée. Un second fait important est l'intensification, qui peut également être élective, de l'« afterdischarge » par l'ésérine, substance inhibant la destruction fermentaire de l'acétylcholine.

Ces observations suggèrent que l'intervention de l'acétylcholine dans la transmission centrale pourrait porter essentiellement sur le phénomène tardif et prolongé de l'« afterdischarge ». Cette conception nécessite, à première vue, l'abandon de l'hypothèse d'une destruction presque instantanée de l'acétylcholine, indispensable à la théorie d'une transmission chimique des influx dans les centres. Cependant, le fait que la choline possède vis-à-vis de l'« afterdischarge » une action stimulante assez peu inférieure à celle de l'acétylcholine (fig. 32, 33 et *hors texte* fig. 30) permet de concilier les deux interprétations. En effet, si la démonstration d'une hydrolyse fermentaire extrêmement rapide de l'acétylcholine était faite on pourrait admettre, que la choline substance plus stable qui en dérive, serait le facteur causal de l'« afterdischarge » neuronique.

Nous avons vu, d'autre part, que la stimulation de la rythmicité par l'acétylcholine ne nécessite pas l'intervention simultanée d'une excitation sensitive ; l'injection intracarotidienne (Mammi-

fères) ou l'application directe (Crustacés) d'une dose convenable, toujours très faible (de l'ordre du millième de milligramme d'acétylcholine est en effet généralement suivie d'une intensification très nette de l'activité spontanée. L'arrivée aux neurones d'une volée d'influx centripètes produit donc une accélération des pulsations (« afterdischarge ») comparable à celle obtenue par l'action d'une dose infime d'acétylcholine (*fig hors texte 25 b, 29*).

L'ensemble de ces observations suggère que les modifications de l'activité électrique périodique des cellules nerveuses provoquées par l'arrivée d'influx centripètes pourraient résulter uniquement d'une libération synaptique d'acétylcholine. Dans ce cas, le minimum de stimulation sensorielle indispensable chez le Mammifère au repos, à l'entretien de la rythmicité corticale pourrait correspondre à la production d'une quantité liminaire d'acétylcholine nécessaire au maintien d'un certain tonus central ; en effet, il ne faut pas oublier que, même chez l'animal apparemment en état de relâchement complet, les centres nerveux sont constamment parcourus par des influx innombrables.

Il semble donc permis de penser qu'une formation centrale d'acétylcholine pourrait être la condition ou une des conditions essentielles de production non seulement de l'« afterdischarge », mais de toute activité rythmique des neurones ; il est de plus possible que, dans certains cas, une accumulation de l'acétylcholine libérée soit un des facteurs d'inhibition de la périodicité.

Le mécanisme intime de l'action de l'acétylcholine est pratiquement impossible à déterminer dans les centres nerveux ; cependant, il est vraisemblablement de même nature que celui qui a été proposé pour les muscles de la vie végétative. Dans le cas des muscles lisses et du cœur, l'application d'acétylcholine ou l'excitation des nerfs cholinergiques provoque une stimulation ou une inhibition de l'activité périodique accompagnée d'une augmentation de la polarisation négative de l'organe d'aboutissement (effet décrit pour la première fois par GASKELL dans le cas du cœur, puis analysé par MONNIER et DEBUISSON [358] et par BACQ et MONNIER [40]). Il est donc possible que l'acétylcholine exerce aussi son action sur la rythmicité neuronique par une modification locale de la polarisation, limitée aux synapses, au niveau même de sa libération par les influx afférents.

L'hypothèse d'un déterminisme acétylcholinique de la ryth-

micité, basée sur de nombreux faits expérimentaux, fournit une explication satisfaisante des mécanismes de modification de l'activité périodique des neurones par des facteurs variés. Nous avons, en effet, rappelé l'analogie d'action de l'acétylcholine et des stimulations sensorielles dans la production d'une « afterdischarge ». Précédemment, nous avons dû aussi invoquer l'intervention d'un intermédiaire chimique pour expliquer les effets d'une polarisation négative des neurones sur cette même « afterdischarge », son intensification résulterait alors vraisemblablement d'une augmentation de la perméabilité cellulaire (BUREAU [138], entraînant soit un accroissement de la quantité d'acétylcholine libérée aux synapses par les influx centripètes, soit une exagération de la sensibilité des neurones à ce médiateur chimique, facteur de rythmicité. L'accumulation de cette substance permettrait par contre de rendre compte de la dépression de l'« afterdischarge » parfois observée au cours de cette polarisation négative des neurones, dépression faisant suite, soit à une activité rythmique prolongée, soit aux réactions synchrones de neurones plus nombreux dans la réponse réflexe primaire. Nous savons, en effet, que l'acétylcholine ou la choline dépriment l'activité rythmique dès que leur concentration dépasse une certaine valeur encore très faible.

Une libération suivie d'accumulation d'acétylcholine permet aussi d'expliquer de façon très satisfaisante la forte augmentation par facilitation de l'« afterdischarge » réflexe d'un muscle tonique de la grenouille spinale par une succession rapide de stimuli identiques (fig. 5). L'effet facilitant d'excitations dont la fréquence ne dépasse pas 3 à 4 par seconde plaide, en effet, fortement en faveur de l'intervention du mécanisme chimique d'une telle facilitation.

L'identité des effets facilitants sur le cortex moteur de chat d'une brève faradisation et de l'injection intracarotidienne d'une faible dose d'acétylcholine (0,2 γ) ont également conduit MORUZZI [364] à formuler l'hypothèse qu'une libération locale d'acétylcholine pourrait être intercalée dans les processus qui aboutissent au phénomène si important dans le fonctionnement des centres nerveux, de la facilitation neuronique.

Si la production synaptique d'acétylcholine par les influx centripètes pouvait être mise en évidence il serait donc permis de considérer cette substance comme un agent important de production,

d'entretien et de modification de la rythmicité neuronique normale.

*
* *

La revue d'ensemble que nous venons de faire du fonctionnement périodique des neurones nous permet de classer en deux groupes les nombreuses acquisitions que la physiologie doit à l'enregistrement de l'activité électrique de la cellule nerveuse : d'une part, des faits déjà établis par d'autres méthodes, parfois encore sujets à controverses, ont pu être définitivement confirmés, par exemple l'existence des localisations cérébrales ; d'autre part, des résultats nouveaux encore insoupçonnés, il y a un petit nombre d'années, nous ont été révélés brusquement et nous ont obligés à modifier certaines de nos conceptions du fonctionnement nerveux ; les centres ne peuvent plus être considérés comme un agrégat de neurones silencieux, simples relais placés sur le trajet des influx centripètes, chargés de les aiguiller vers les organes effecteurs correspondants. La plupart des cellules nerveuses présentent en effet, une activité électrique rythmique continue qui traduit l'existence d'un certain tonus dont le niveau conditionne vraisemblablement à chaque instant les processus fondamentaux dont le neurone est le siège : excitation, sommation, facilitation, inhibition, décharge d'influx.

Nos connaissances sur le système nerveux restent évidemment encore fragmentaires et, nécessairement provisoires sont les hypothèses que nous avons dû formuler ; néanmoins, les révélations que nous ont apporté au cours de ces dernières années les méthodes d'investigation physiques et chimiques actuellement à notre disposition, nous permettent d'espérer des perfectionnements de la technique l'éclaircissement de nombreux points qui nous paraissent encore obscurs, l'unification de nombreuses données actuellement disparates. Toutefois, on ne saurait prétendre à une schématisation du fonctionnement d'un système qui, par son rôle même de commande et de régulation, est en état de modification perpétuelle et d'adaptation incessante aux conditions les plus diverses ; il faut plutôt attendre des méthodes oscillographiques la possibilité de pénétrer la complexité de l'activité ner-

veuse, de saisir la diversité des mécanismes en jeu. Ainsi que l'a dit BREMER [106], « si même la propagation de l'influx nerveux, l'excitation et l'inhibition centrales peuvent être un jour expliquées en termes de physico-chimie le chercheur restera toujours devant l'immense problème de l'organisation progressive et de la plasticité adaptative du système nerveux qui n'est qu'un des aspects, mais sans doute le plus saisissant des problèmes de la vie ».

TRACÉS OSCILLOGRAPHIQUES

HORS TEXTE

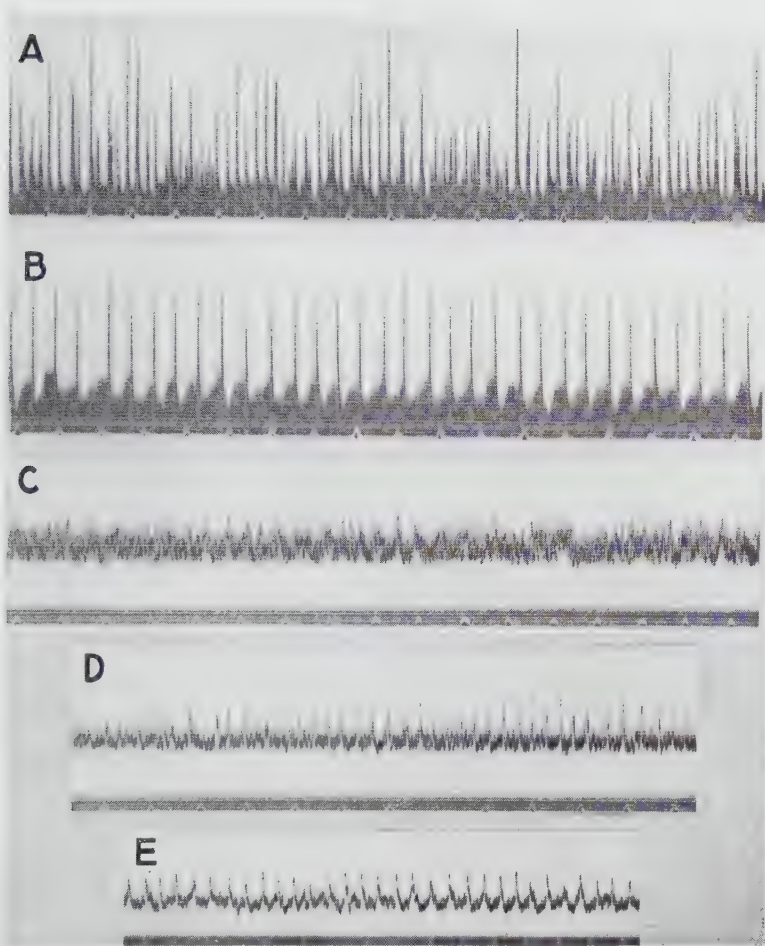


FIG. 1. — Oscillogramme de divers ganglions nerveux du Homard. Sensibilité (sur l'original), 10 microvolts = 5 mm. en A, 10 mm. en B, 20 mm. en C, D, E ; réduction 1/2 ; temps en cinquièmes de seconde au bas de chaque tracé.

- A. 2^e ganglion thoracique (pince).
- B. Même animal, 5^e ganglion thoracique.
- C. Autre animal, ganglion sus-œsophagien.
- D. Même animal qu'en C, 3^e ganglion thoracique.
- E. Autre animal, 2^e ganglion abdominal.

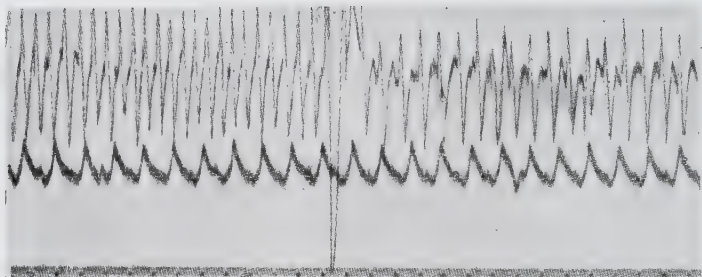


FIG. 2. — Oscillogrammes simultanés de deux ganglions de Homard. Sensibilité (sur l'original) : 10 microvolts = 10 mm. Réduit de 1/3.

De haut en bas :

- 1) 3^e ganglion thoracique.
- 2) 4^e ganglion thoracique.
- 3) Temps en cinquièmes de secondes.

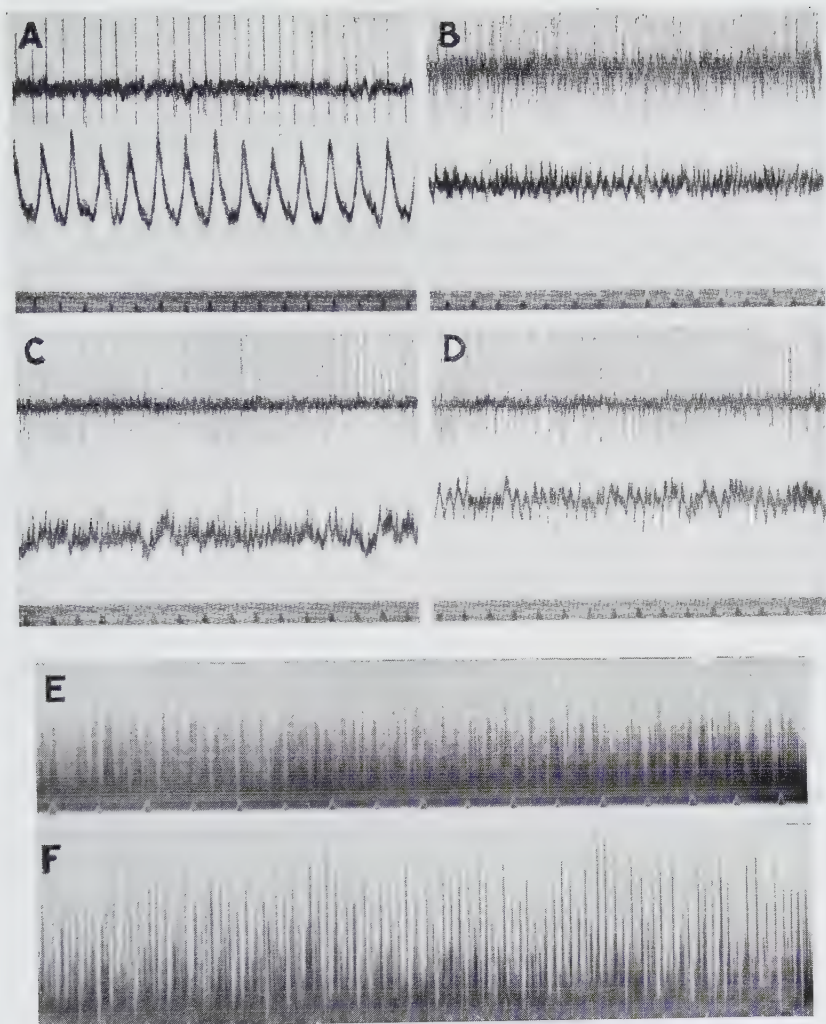


FIG. 3. — A, B, C, D. Oscillogrammes simultanés d'un ganglion de Homard et d'un connectif qui y aboutit.

Sensibilité (sur l'original) : 10 microvolts = 10 mm. en A pour les deux oscillogrammes ; en B, C, D, 10 microvolts = 10 mm., tracé supérieur (connectif), 10 microvolts = 15 mm., tracé inférieur (ganglion). Réduction 1/2.

A. Connectif entre le 3^e et le 4^e ganglions thoraciques (en haut) et 4^e ganglion thoracique.

B, C, D, autre animal : en B, connectif entre le 2^e et le 3^e ganglions thoraciques (en haut), et 2^e ganglion thoracique (pince) ; en C et D, connectif entre le 3^e et le 4^e ganglions thoraciques (en haut), et 4^e ganglion thoracique. D a été enregistré 15 minutes après B chez un animal dont l'activité ganglionnaire faiblissait rapidement. D'autre part, les électrodes de dérivation ganglionnaire ayant été inversées en D par rapport à leur situation en C, la négativité ganglionnaire s'y exprime par une déflexion vers le bas.

E, F. Autre animal : sensibilité : 10 microvolts = 10 mm. sur l'original ; réduction 1/2 ; E oscillogramme du nerf d'une patte ; G, oscillogramme du ganglion correspondant (4^e ganglion thoracique).

Temps en cinquièmes de seconde au bas de chaque tracé.

(Certains détails des oscillogrammes originaux ont perdu de leur netteté dans cette figure, reproduction d'un tracé déjà publié.)

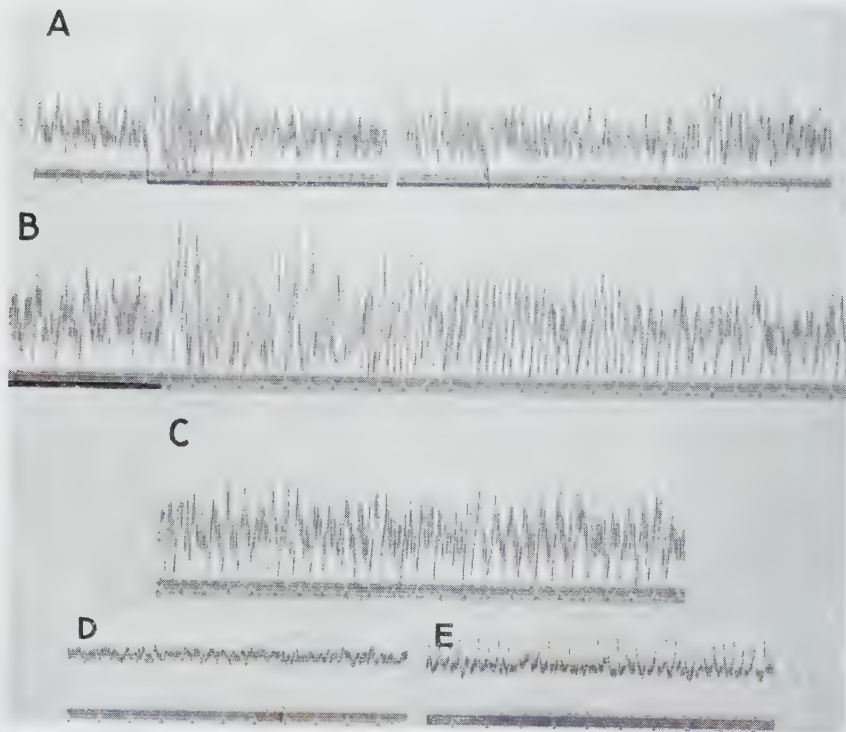


FIG. 4. — A, B, C, Ecrevisse, 2^e ganglion thoracique ; sensibilité : 10 microvolts = 10 mm. (sur l'original), réduction 1/2.

- A. Réponse à une illumination de l'œil et à sa cessation (effet « off ») durée de l'illumination indiquée par le trait noir du signal au bas du tracé.
 B. L'animal, qui était à la lumière depuis 15 minutes, est mis à l'obscurité au moment indiqué par la fin du trait noir.
 C. 5 secondes après B, animal toujours à l'obscurité.

D et E. Homard, 3^e ganglion thoracique ; sensibilité : 10 microvolts = 10 mm. sur l'original, réduction 1/2.

- D, animal depuis 15 minutes à l'obscurité ; activité spontanée très faible ;
 E, 3 minutes après de courtes excitations lumineuses répétées ; l'activité ainsi déclenchée s'est maintenue pendant tout le reste de l'expérience.
 Temps en cinquièmes de seconde au bas de chaque tracé.

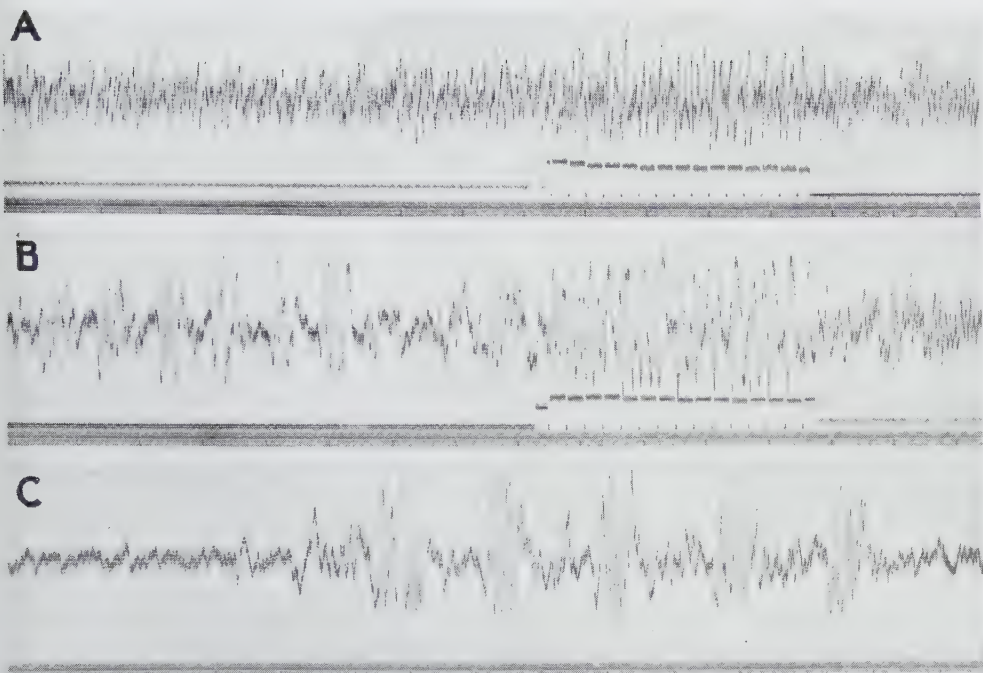


FIG. 7. — Préparation « encéphale isolé » de chat (2,5 kg.).

Dérivation de l'aire acoustique corticale.

Au bas de chaque tracé : temps en cinquièmes de seconde, au-dessus : dans les tracés A et B signal de brefs claquements successifs. Sensibilité de l'oscillographe : 100 microvolts = 15 mm. sur l'original (réduit des 4/9).

- A. Oscillogramme cortical avant toute intervention, animal très éveillé.
- B. 15 secondes après arrêt de la respiration artificielle, l'animal vient de s'endormir.
- C. 30 secondes après rétablissement de la respiration artificielle (arrêtée pendant 45 secondes jusqu'à disparition de l'activité corticale qui est encore très déprimée au début de ce tracé).

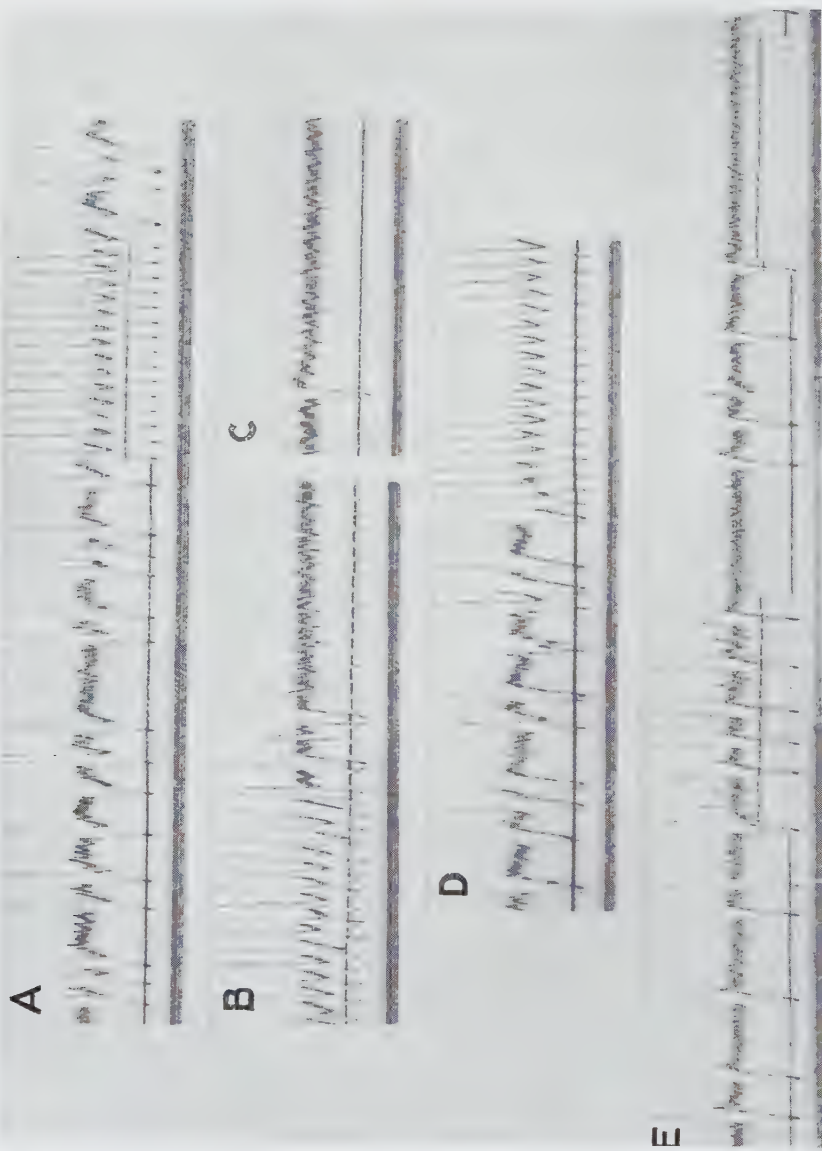


FIG. 8. — Préparation « encéphale isolé » chat 3,2 kg. — De haut en bas dans chaque tracé : oscillogramme de l'aire acoustique corticale (sensibilité de l'oscillographe : 100 microvolts — 15 mm. sur l'original) ; réduction 1/2, signal de brefs claquements, temps en secondes. — A. 10 minutes après badigeonnage du cortex, dans la région des électrodes de dérivation, avec une solution de strychnine à 1/100. — B. Après 20 secondes d'asphyxie (arrêt de la respiration artificielle) accompagnée d'excitations acoustiques claquements répétés. On voit dans ce tracé disparaître les réactions acoustiques du cortex jusqu'à l'extinction sur les claquements. — C. Après 50 secondes d'asphyxie toujours accompagnée de claquements. Toutes les 8 ou 10 secondes se produit une pulsation de grande amplitude comme celle enregistrée sur ce tracé. — D. 50 secondes après rétablissement de la respiration artificielle et arrêt des excitations acoustiques. Sur ce tracé, restauration de la réaction corticale aux claquements. — E. 10 minutes après D et 2 minutes après application d'un petit sac de caoutchouc rempli de glace pilée, dans la région des électrodes de dérivation. Le tracé enregistré immédiatement avant cette intervention était identique à D.

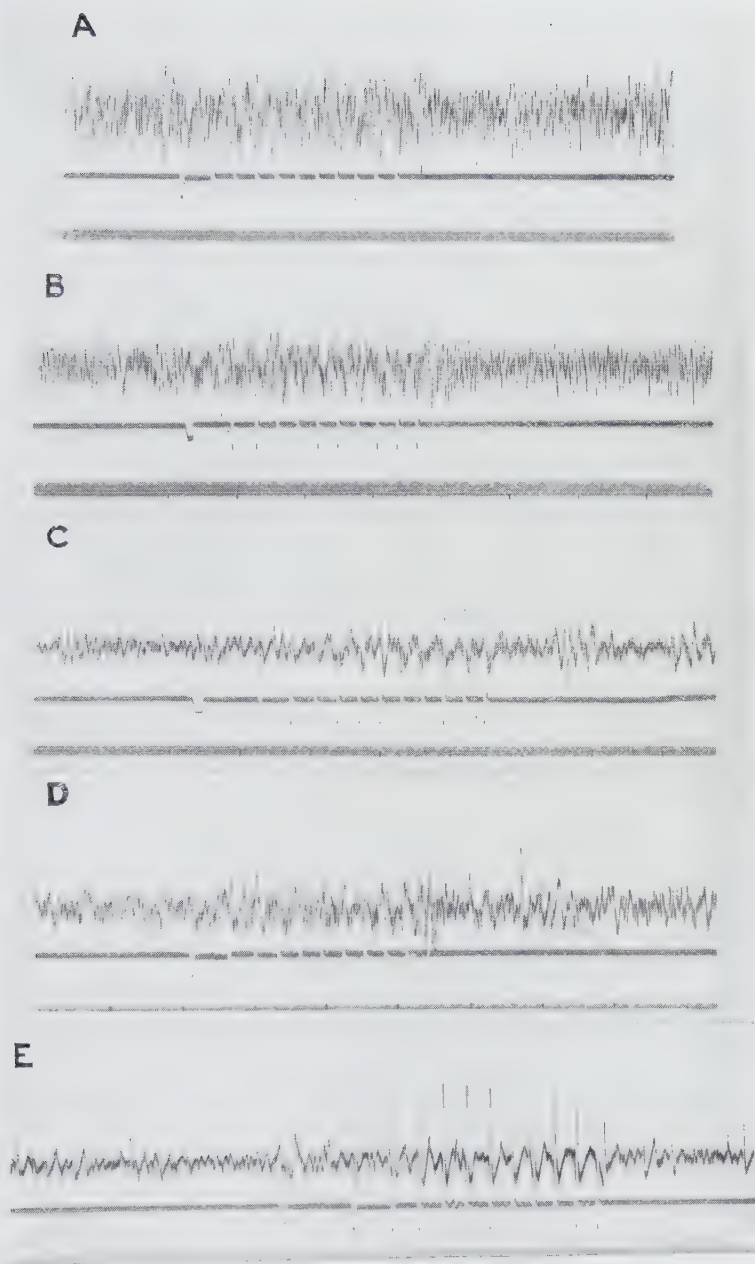


FIG. 10. — Préparation « encéphale isolé », chat 2,5 kg.

Dérivation de l'aire acoustique corticale ; réponse à de brefs claquements, signalés au bas de chaque tracé ; au-dessous : temps en cinquièmes de secondes. Sensibilité de l'oscillographe : 100 microvolts = 10 mm. sur l'original (réduit des 4/9).

A. Avant toute injection, animal très éveillé. — B. 5 minutes après injection intracarotidienne de 15 mg. de chlorure de calcium. — C. 2 minutes après une nouvelle injection de 50 mg. de chlorure de calcium. — D. 15 minutes après C, 3 minutes après injection intracarotidienne de 0,1 mg. de chlorure de potassium. — E. 6 minutes après une nouvelle injection de 5 mg. de chlorure de potassium. (Le tracé pris 10 minutes après C était identique à C.)

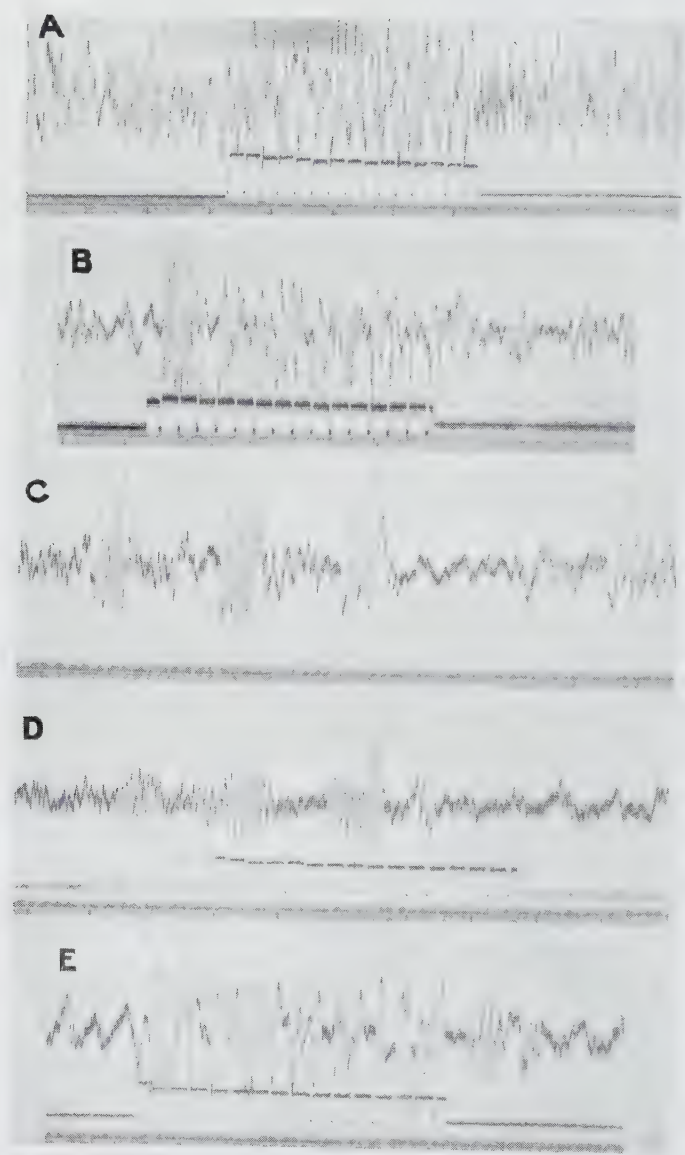


FIG. 11. — Préparation « encéphale isolé », chat 2,7 kg.
 Dérivation de l'aire acoustique corticale. Au bas de chaque tracé : temps en cinquièmes de seconde, au-dessus : signal de brefs claquements. Sensibilité de l'oscillographe : 100 microvolts = 15 mm. sur l'original (réduit des 4/9).

A. Avant toute intervention. — B. 2 minutes après application d'un sac de glace pilée au niveau des électrodes de dérivation. — C. 1 minute après B soit après 3 minutes d'action de la glace ; le chat s'endort. — D. 1 minute après C, le chat dort. — E. 3 minutes après enlèvement de la glace.

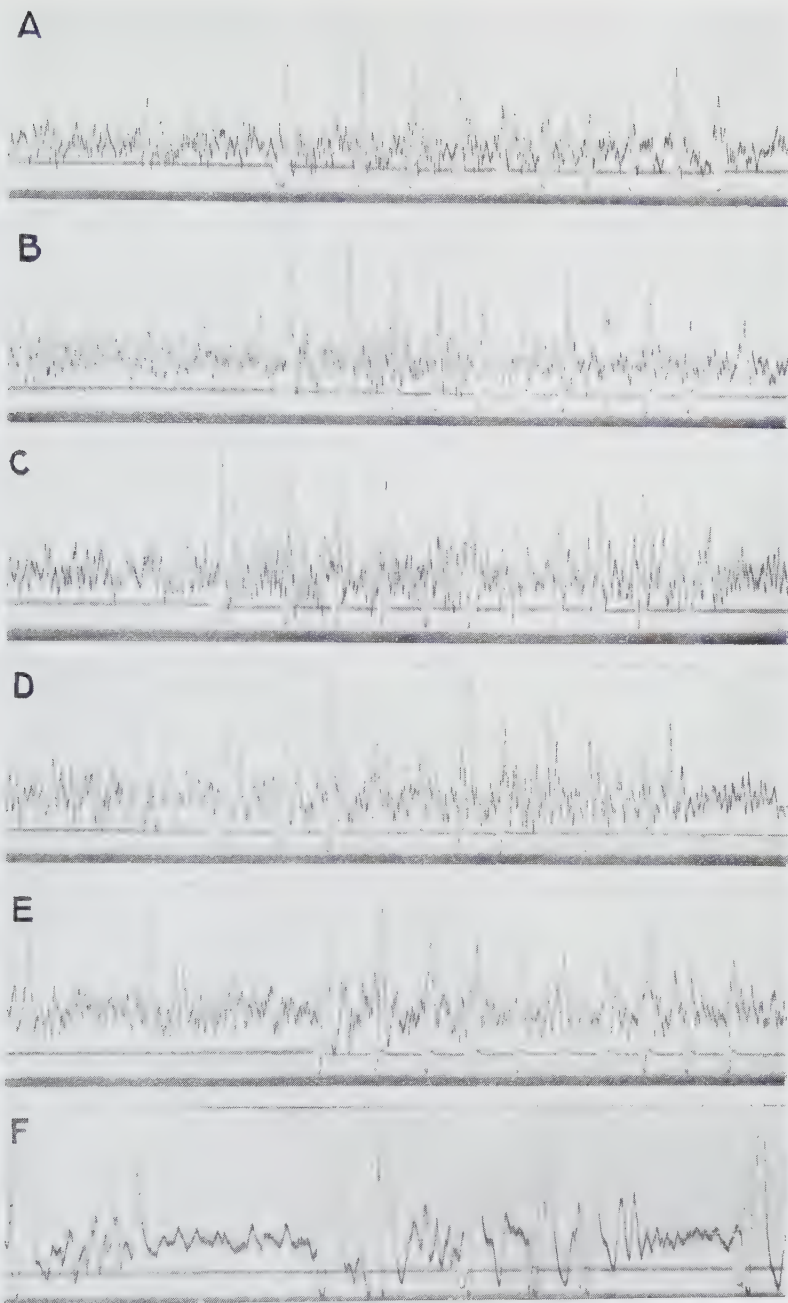


FIG. 19. — Préparation « encéphale isolé », chat 3,500 kg. — Dérivation de la circonvolution ectosylvienne antérieure gauche (aire acoustique corticale). Au bas de chaque tracé : temps en cinquièmes de seconde, au-dessus : signal de brefs claquements successifs. Sensibilité de l'oscillographe : 100 microvolts = 8 mm. (réduit des 5/9). — A. Avant toute injection. — B. 20 minutes après injection intracarotidienne de 5 γ de strychnine. — C. 30 secondes après une nouvelle injection intracarotidienne de 10 γ de strychnine. — D. 14 minutes après C. — E. 30 secondes après injection intracarotidienne de 25 γ de strychnine (apparition de pulsations spontanées de grande amplitude (1 par seconde environ et plus fréquentes à la suite de la série de stimulations acoustiques enregistrées dans ce tracé. Le rythme de ces grandes ondes s'accroît encore après injection intracarotidienne de 50 γ de strychnine, mais entre deux de ces pulsations l'activité spontanée reste normale, elle est par contre abolie par une injection de 100 γ qui ne laisse subsister qu'une succession d'ondes de grande amplitude. — F. 1 minute après injection intracarotidienne de 200 γ de strychnine suivie d'une crise convulsive (10 minutes après rétablissement, l'activité électrique corticale est identique à celle enregistrée dans le tracé F).

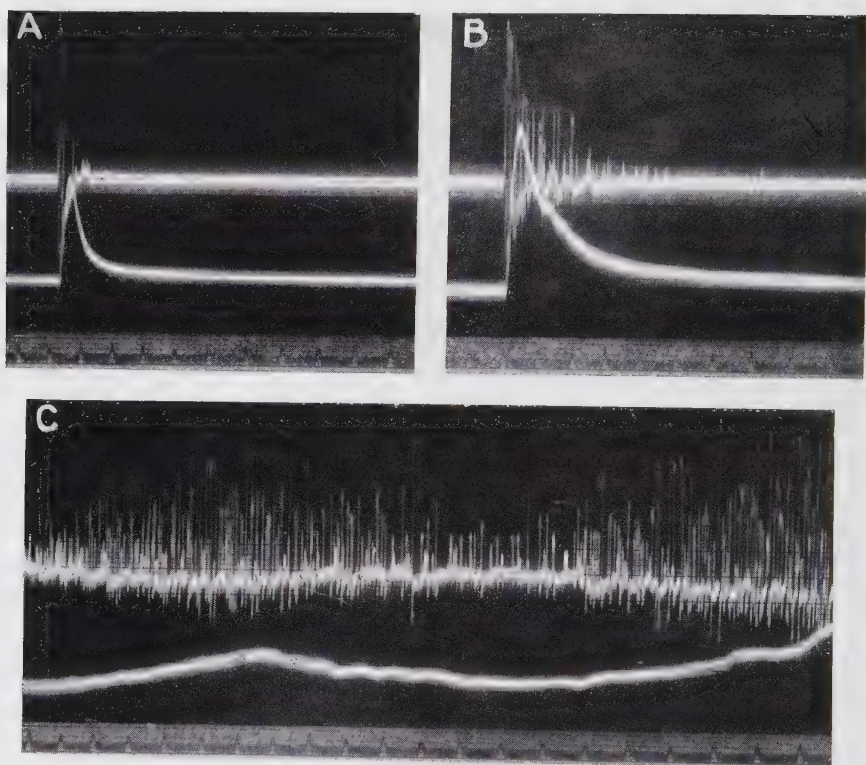


FIG. 20. — Réflexe du semi-tendineux de la grenouille spinale provoqué par la sommation de deux chocs de rupture d'une bobine d'induction appliqués sur le bout central du nerf sciatique homolatéral. De haut en bas sur chaque tracé: oscillogramme (sensibilité: 1 millivolt = 10 mm. sur l'original, réduit de 1/3), myogramme isométrique, temps en cinquième de seconde. (Intervalle des deux stimuli: 7 millisecondes.)

- A. Avant.
- B. 2 minutes après injection intraveineuse de 0,5 γ de tartrate de nicotine (noter la fusion complète de l'« afterdischarge » avec la secousse initiale et par suite l'augmentation d'amplitude de cette dernière).
- C. Décharge spontanée des neurones médullaires après injection intraveineuse de 5 γ de tartrate de nicotine.

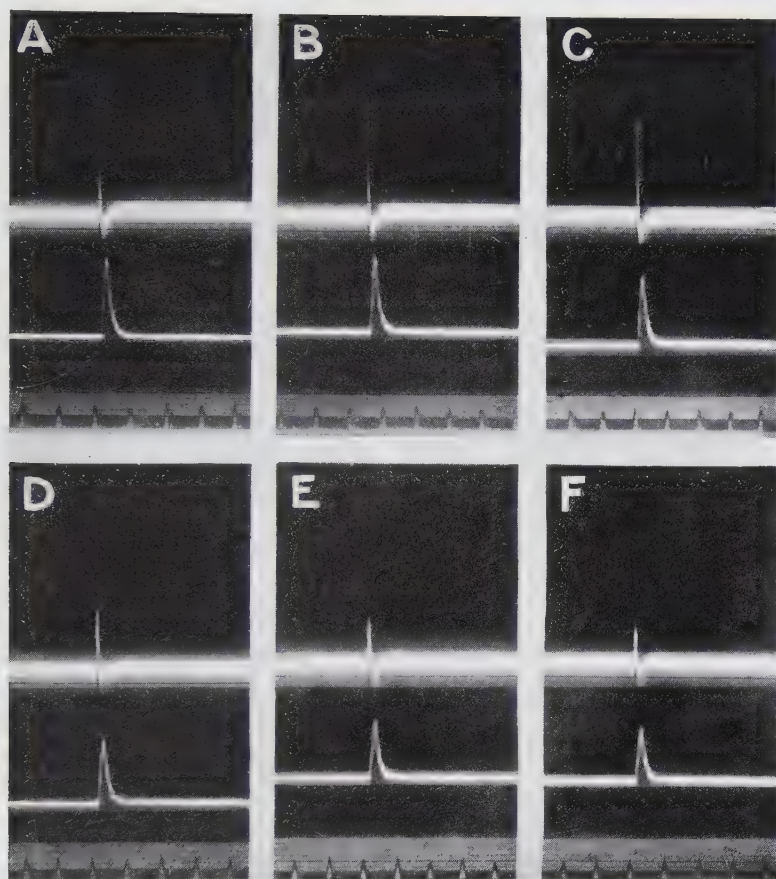


FIG. 21. — Réaction du muscle semi tendineux de la grenouille spinale à l'excitation de son nerf moteur (bout périphérique) par un bref choc d'induction de rupture d'intensité maximale. De haut en bas dans chaque tracé : oscillogramme (sensibilité : 1 millivolt = 10 mm. sur l'original, réduit de 1/3), myogramme isométrique, temps en cinquièmes de seconde.

A. Avant.

B, C, D, E, F, respectivement 3 minutes après injection intraveineuse de tartrate de nicotine aux doses de 0,5 γ , 1 γ , 5 γ , 10 γ , et 100 γ .

Les injections sont séparées par un temps de 10 minutes pendant lesquelles les réactions restent stables,

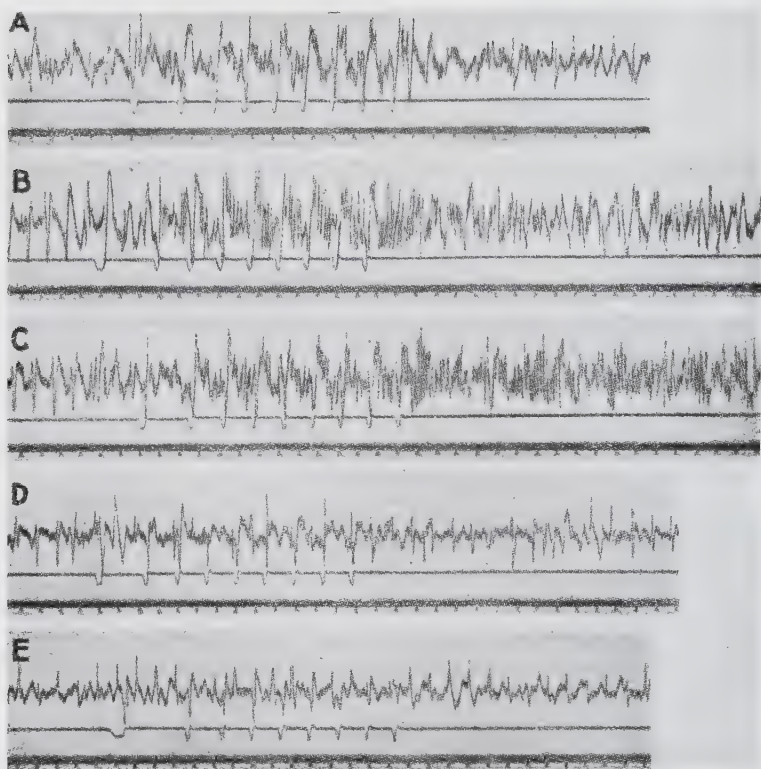


FIG. 25 a. — Préparation « encéphale isolé »; chat de 2,3 kg.; dérivation de l'aire acoustique corticale; réponse à de brefs claquements; sensibilité : 100 microvolts = 10 mm. sur l'original (réduit des 2/3); signal des claquements et temps en cinquièmes de seconde au bas de chaque tracé.

- A. Avant toute injection.
- B. 45 secondes après l'injection intracarotidienne de 0,1 γ d'acétylcholine.
- C. 1 minute et demie après l'injection.
- D. 3 minutes et demie après l'injection. On remarquera que l'action stimulante de l'acétylcholine porte surtout dans cette expérience sur l'« afterdischarge » des réactions sensorielles du cortex et qu'elle est suivie (D) d'une phase de dépression.
- E. 5 minutes après l'injection.

(Reproduction d'un tracé déjà réduit et reproduit, la plupart des originaux relatifs à l'action de l'acétylcholine, laissés en Belgique, n'étant pas actuellement à notre disposition. Les détails de l'oscillogramme avec les ondes rapides et serrées de l'« afterdischarge » en B et C ont beaucoup perdu de leur netteté, on voit cependant encore les modifications essentielles provoquées par l'injection d'acétylcholine).

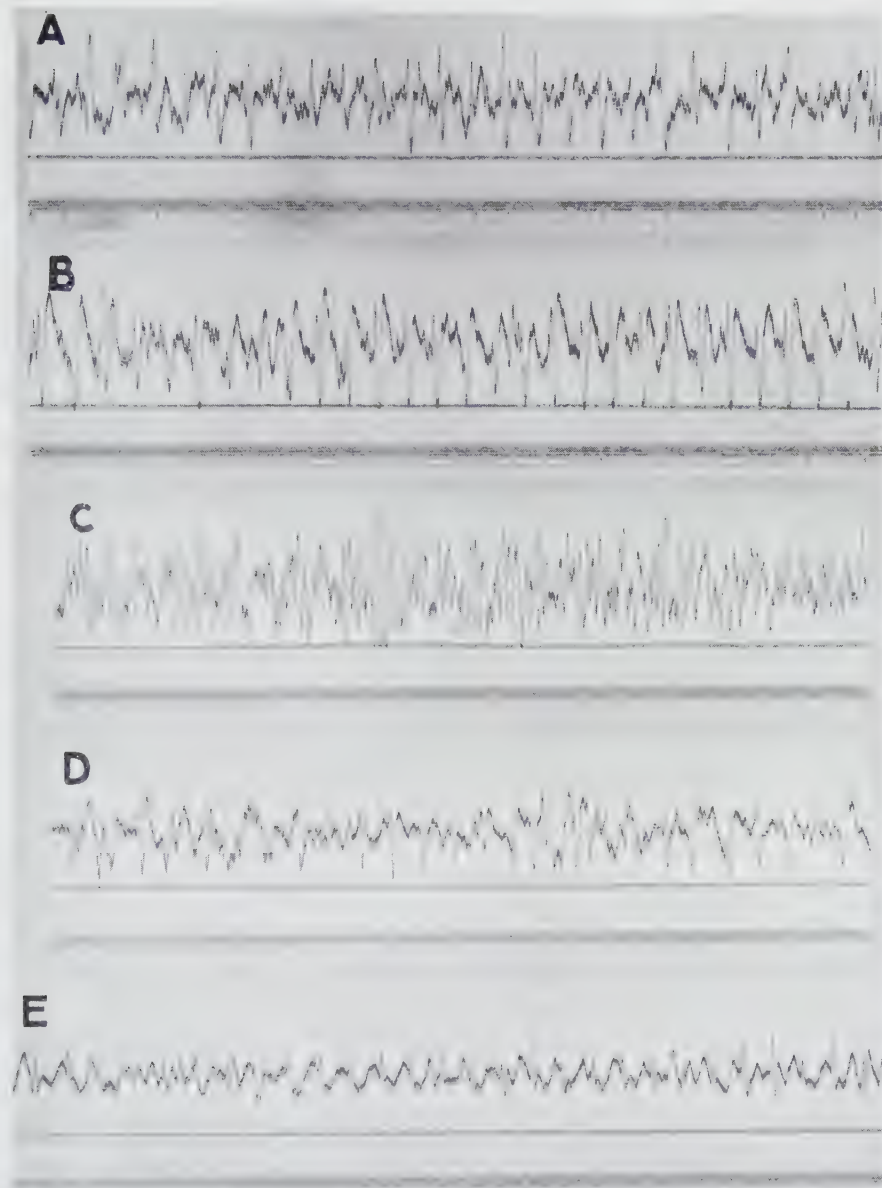


FIG. 25 *b*. — Expérience décrite figure 25 *a*. Chacun des tracés ci-dessus fait suite au tracé correspondant de la figure 25 *a*, une réduction moindre permet de voir plus nettement les modifications de l'oscillogramme cortical sous l'influence de l'injection intracarotidienne de 0,1 γ d'acétylcholine faite 1 minute avant l'enregistrement du tracé B.

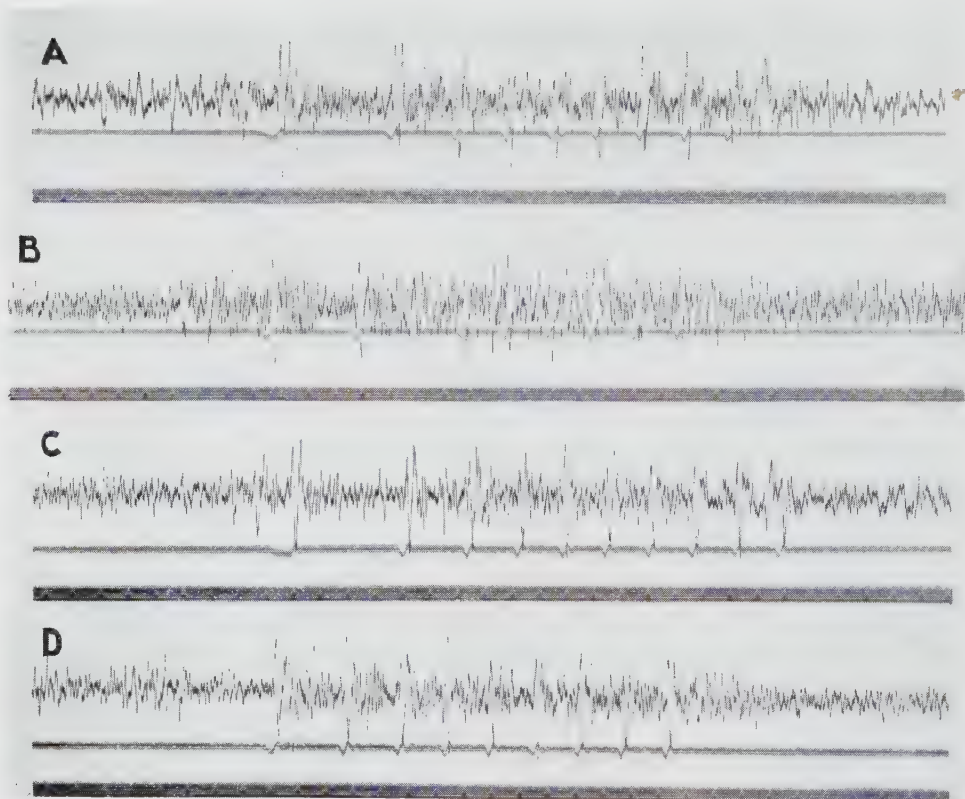


FIG. 30. — Préparation « encéphale isolé », chat, 3 kg.

Dérivation de la circonvolution ectosylvienne antérieure droite (aire acoustique corticale). Temps en cinquièmes de seconde en bas de chaque tracé ; au-dessus : signal de brefs claquements. Sensibilité de l'oscillographe : 100 microvolts = 12 mm. sur l'original (réduit des 5/9).

- A. Avant toute injection.
- B. 30 secondes après injection intracarotidienne de 1 γ de chlorhydrate de choline (une injection de 0,5 γ avait été sans effet).
- C. 3 minutes après l'injection.
- D. 5 minutes après l'injection.

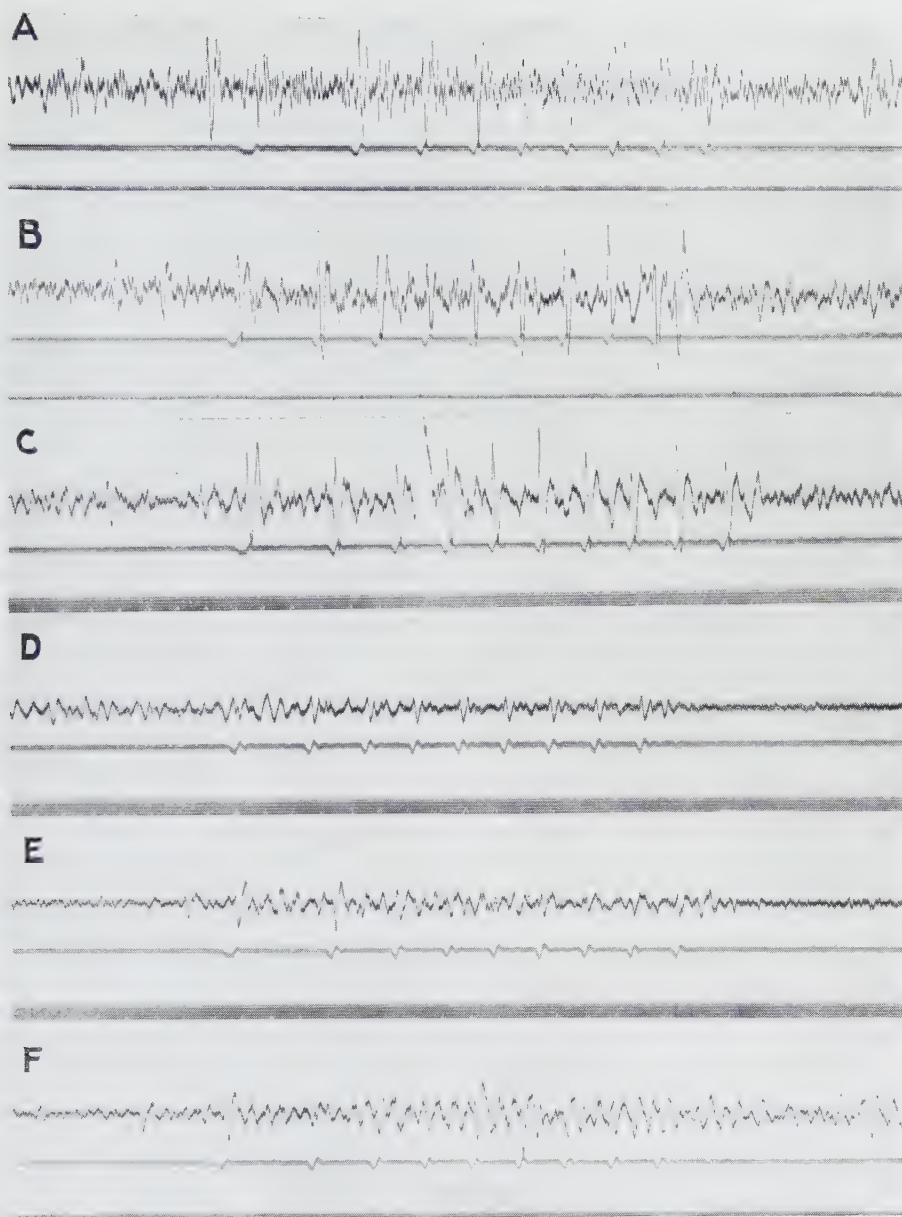


FIG. 31. — Suite de l'expérience de la figure 30 (mêmes conditions).

A. Avant. — B. 7 minutes après injection intracarotidienne de 25 γ de chlorhydrate de choline (les enregistrements faits 30 secondes, 1, 3 et 5 minutes après l'injection ne révélaient qu'une dépression progressive de l'activité électrique corticale jusqu'à stabilisation enregistrée dans le tracé C, 15 minutes après l'injection. — D. 30 secondes après une nouvelle injection intracarotidienne de 50 γ de chlorhydrate de choline. — E. 3 minutes après l'injection. — F. 2 minutes après E.

B.

C

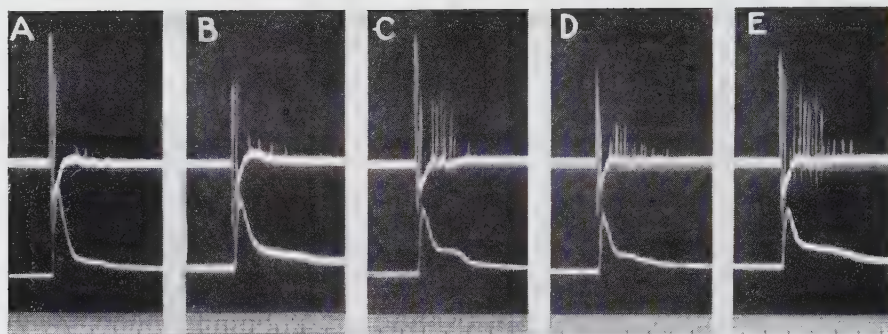


FIG. 35. — Réflexe du semi-tendineux d'une grenouille spinale provoqué par la sommation de deux chocs d'induction de rupture (intervalle : 7 millisecondes) appliqués sur le bout central du nerf sciatique homolatéral. De haut en bas : oscillogramme (sensibilité : 1 millivolt = 10 mm. sur l'original, réduit des 2/5) ; myogramme isométrique ; temps en cinquièmes de seconde.

- A. Avant. — B. 5 minutes après injection intraveineuse de 50 γ de sulfate d'ésérine. — C. 6 minutes après B. — D. 9 minutes après C et 5 minutes après une nouvelle injection de 100 γ d'ésérine. — E. 5 minutes après D.

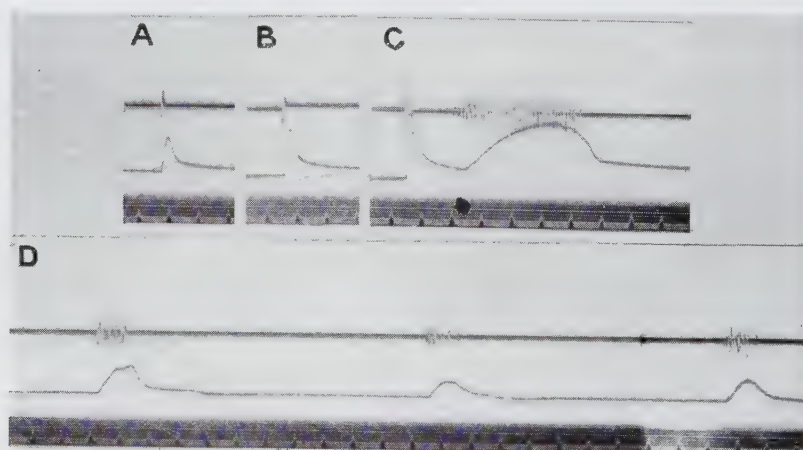


FIG. 41. — Réflexe du semi-tendineux droit d'une grenouille spinale (artère iliaque droite liée). Mêmes conditions d'expérience que dans la figure 35 (sensibilité de l'oscillographe : 1 millivolt = 25 mm. sur l'original ; réduction 1/2).

- A. 15 minutes après injection intra-aortique de 100 γ d'ésérine : B et C respectivement 30 secondes et 2 minutes après injection intra-aortique de 0,25 γ d'acétylcholine ; D suite de C, décharges médullaires spontanées ; après D on observe encore cinq décharges spontanées d'influx de plus en plus espacées.

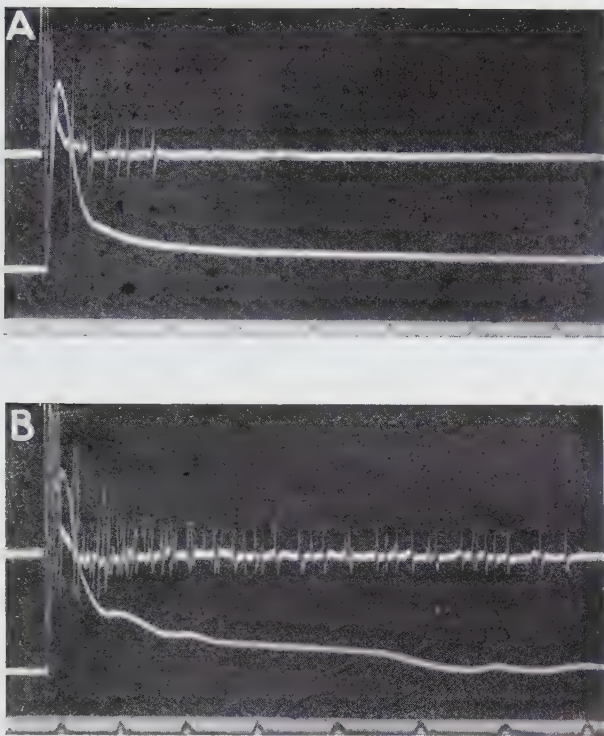


FIG. 42. — Réflexe du muscle semi-tendineux d'une grenouille spinale provoqué par la sommation de deux chocs d'induction de rupture (intervalle : 7 millisecondes) appliqués sur le bout central du nerf sciatique homolatéral. — De haut en bas dans chaque tracé : oscillogramme (sensibilité: 1 millivolt = 20 mm. sur l'original ; réduit des 2/5), myogramme isométrique, temps en cinquèmes de seconde. — A. 15 minutes après injection intraveineuse de 3 γ de strychnine (une injection d'atropine a été faite 20 minutes plus tôt). — B. 5 minutes après A et 2 minutes après injection intraveineuse de 200 γ d'acétylcholine.

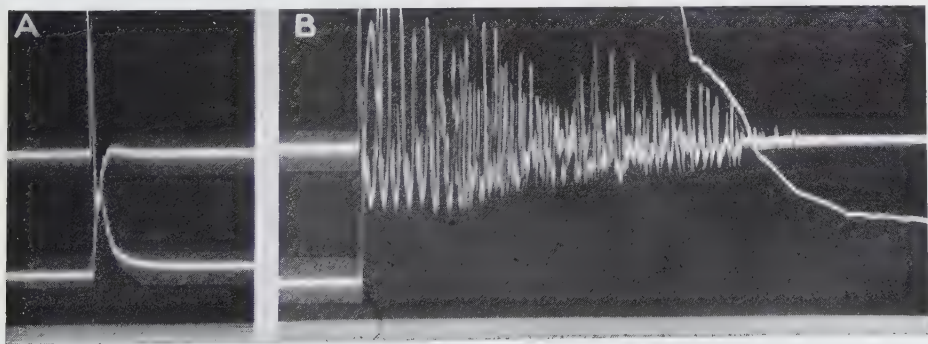


FIG. 44. — Réflexe du semi-tendineux d'une grenouille spinale. Mêmes conditions d'expérience et d'enregistrement que dans le figure 42. Des injections intraveineuses d'atropine, 50 γ et d'ésérine 100 γ ont été faites respectivement 20 minutes et 15 minutes avant l'enregistrement du tracé A. — A. 4 minutes après injection intraveineuse de 50 γ d'acétylcholine. — B. 5 minutes après A, 3 minutes après injection intraveineuse de 3 γ de strychnine.

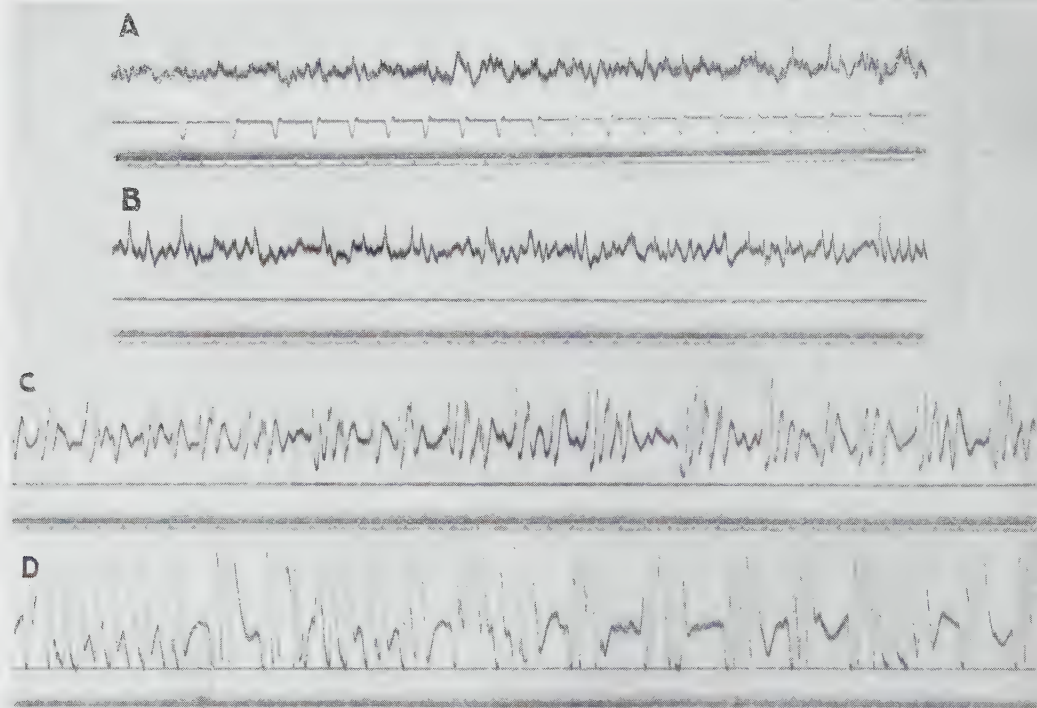


FIG. 45. — Préparation « encéphale isolé » ; chat, 1,700 kg.

Dérivation de la circonvolution ectosylvienne antérieure gauche (aire acoustique corticale.) De haut en bas dans chaque tracé : oscillogramme (sensibilité : 100 microvolts = 15 mm. sur l'original, réduit des 5/8), signal de brefs claquements, temps en cinquièmes de seconde.

Animal dont l'activité électrique corticale a été fortement déprimée par injection intracarotidienne de 2 mg. de chlorure de potassium une heure avant l'enregistrement du tracé A.

- A. Action d'une série de claquements : aucune réaction dans l'aire acoustique mais à la fin apparition d'ondes plus amples.
 - B. Suite de A après arrêt de la stimulation sonore, les ondes spontanées deviennent plus amples.
 - C. 5 secondes après B, des pulsations plus amples se groupent en trains périodiques.
 - D. 2 minutes après C : décharge convulsive d'ondes de très grande amplitude pendant 7 minutes, puis amplitude et fréquence décroissent et 2 minutes plus tard on enregistre un tracé identique à A.
- 10 minutes plus tard une stimulation sonore identique provoque à nouveau une décharge convulsive.

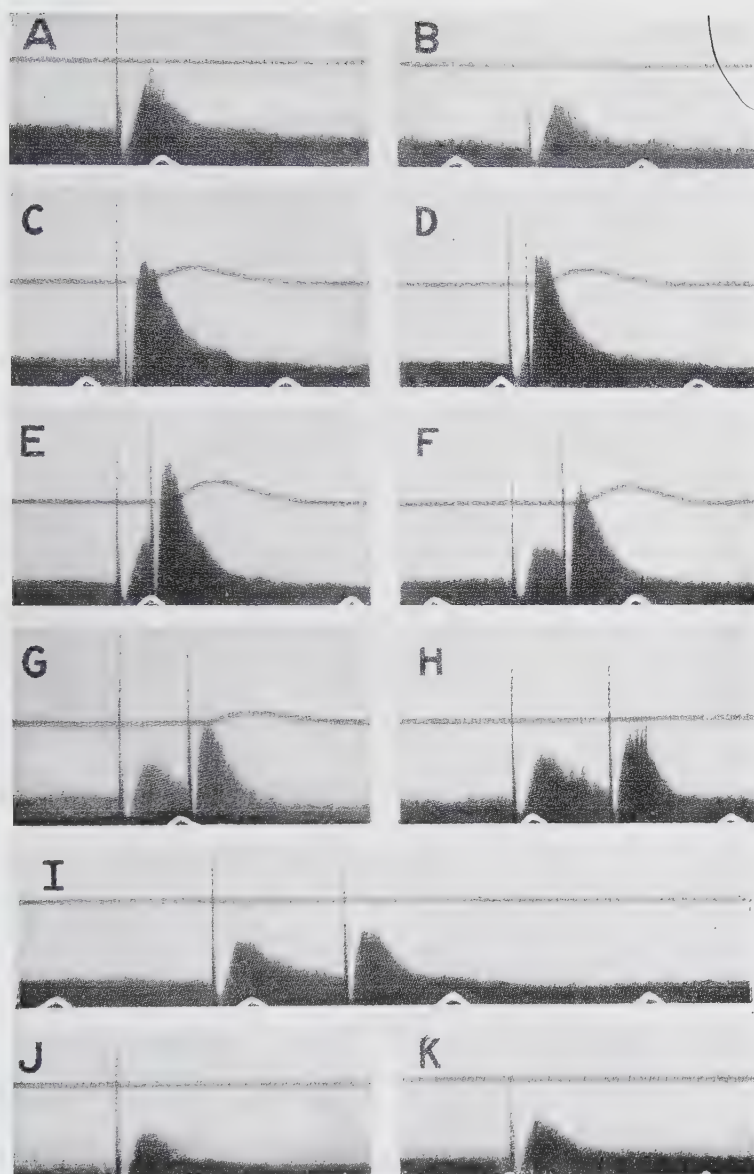


FIG. 46. — De haut en bas sur chaque tracé : myogramme isométrique de la secousse réflexe du semi-tendineux chez la grenouille spinale, potentiels électriques de la moelle épinière provoqués par une ou deux volées d'influx centripètes et dérivés par une racine antérieure (la neuvième) ; sensibilité : 100 microvolts = 1 cm. sur l'original (réduction des 2/3), temps en cinquième de seconde. Température : 22°.

A et B, J et K : réponses à de brefs chocs d'induction isolés 1 et 2 portés sur le bout central du nerf sciatique homolatéral. — C à I : réponses à la succession des stimuli 1 et 2 à intervalles croissants (7,5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 millisecondes). — Tous les tracés sont reproduits dans l'ordre de leur enregistrement expérimental. (La négativité de l'électrode proche de la moelle se traduit par une déflexion vers le haut du tracé oscillographique.)

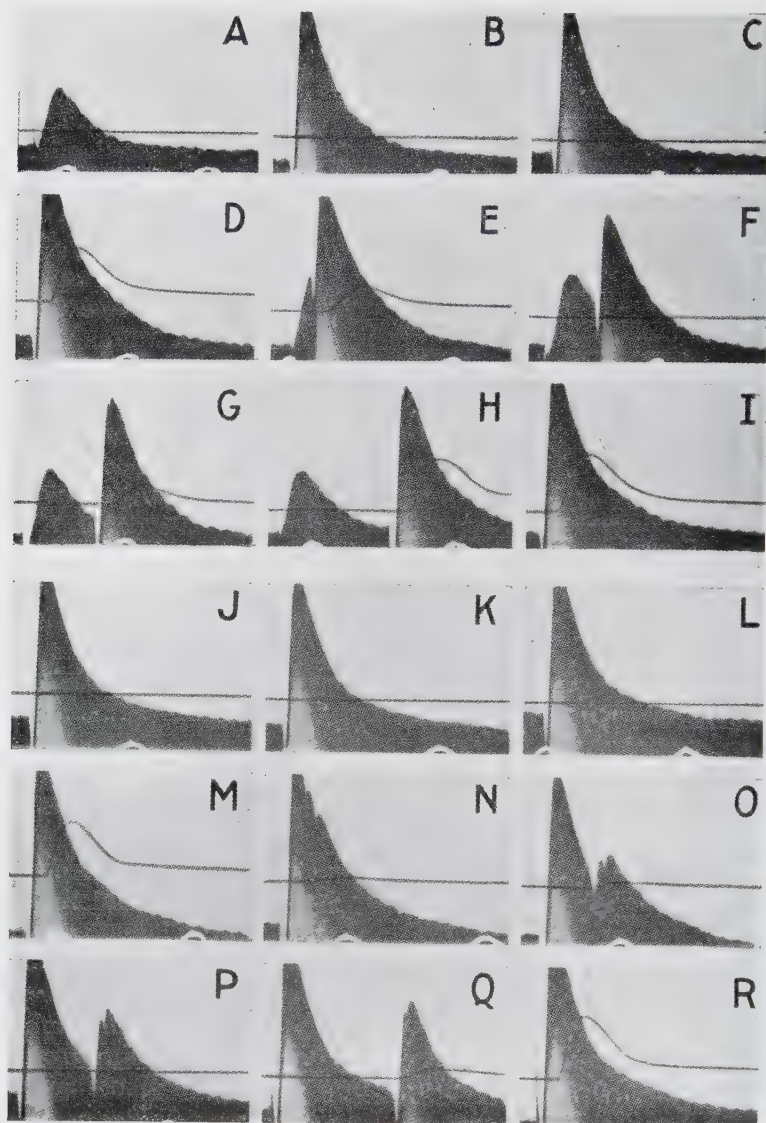


FIG. 47. — De haut en bas sur chaque tracé : myogramme isométrique de la secousse réflexe du semi-tendineux de la grenouille spinale ; potentiels réactionnels de la moelle épinière dérivés par une racine postérieure (la 9^e) sectionnée à son extrémité distale. (La négativité de l'électrode proche de la moelle se traduit par une déflexion vers le haut du tracé oscillographique). Sensibilité : 100 microvolts = 1 cm. sur l'original (réduction 1/2) ; temps en cinquièmes de seconde. Tracés reproduits dans l'ordre de leur enregistrement. — A. Réponse à un stimulus 1, (bref choc d'induction de rupture) porté sur le bout central du nerf sciatique contralatéral. — B et C. Réponses à des stimuli isolés 2 et 3 portés sur le bout central du nerf sciatique homolatéral. — D et I. Réponses à la sommation des deux stimuli homolatéraux 2 et 3, à l'intervalle de 13 millisecondes. — E, F, G, H. Effet sur cette réponse de la précession du stimulus 1 contralatéral respectivement aux intervalles de 31, 75, 112, 117 millisecondes. — J, K, L. Même animal. Réponses à 3 stimuli homolatéraux 1, 2, 3, appliqués isolément (l'animal a reçu précédemment une injection intraveineuse de 1,6 mg. de véronal sodique, qui supprime le sommet tardif de la courbe de sommation centrale). — M et R. Réponses à la sommation des stimuli 2 et 3 à l'intervalle de 13 millisecondes. — N, O, P, Q. Effets sur cette réponse de la précession du stimulus 1 à différents intervalles.

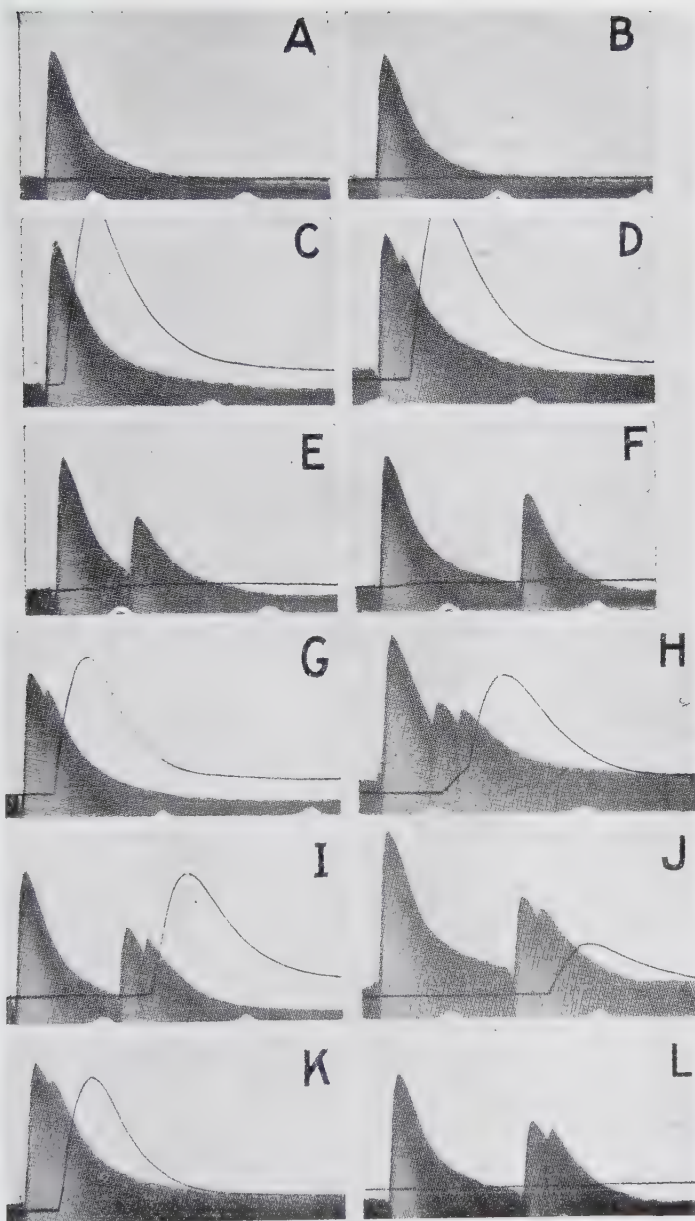


FIG. 48. — Expérience identique à celle de la figure 47 sur un autre animal. — A et B. Réponses aux stimuli homolatéraux isolés (nos 2 et 3). — C, D, E, F. Réponses à la succession des deux stimuli aux intervalles de 13, 33, 110, 190 millisecondes. Remarquer l'existence d'une forte sommation réflexe en C et D, son absence, à cause de l'intervalle trop grand des stimuli, en E et F. — G et K. Réponses à la sommation de 2 stimuli homolatéraux (nos 2 et 3), à l'intervalle de 33 millisecondes. — H, I, J, L. Effet de la précession d'un stimulus n° 1, appliqué sur le même nerf sciatique, par les mêmes électrodes, aux intervalles de 33, 92, 207, 207 millisecondes. Le tracé L, enregistré une demi-heure après J, montre un effet inhibiteur total ; le réflexe de contrôle correspondant avait sensiblement la même amplitude que celui du tracé K.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER (P.). — Die Beeinflussung der Galvanotaxis und Galvanonarkose bei Fischen durch Narcotica und Coffein (*Pflügers Arch.*, 1932, t. 230, p. 113.).
2. ADRIAN (E.-D.). — The impulses produced by sensory nerve endings. Part. I (*J. of Physiol.*, 1926, t. 61, p. 49).
3. ADRIAN (E.-D.). — The mechanism of the sense organs (*Physiol. Reviews*, 1930, t. 10, p. 336).
4. ADRIAN (E.-D.). — The activity of the nervous system in the Caterpillar (*J. of Physiol.*, 1930, t. 70, p. 34 P.).
5. ADRIAN (E.-D.). — The effects of injury on mammalian nerve fibres (*Proc. Roy. Soc., B*, 1930, t. 106, p. 596).
6. ADRIAN (E.-D.). — Potential changes in the isolated nervous system of *Dysticus marginalis* (*J. of Physiol.*, 1931, t. 72, p. 131).
7. ADRIAN (E.-D.). — The activity of the optic ganglion of the *Dysticus marginalis* (*J. of Physiol.*, 1932, t. 75, p. 25 P.).
8. ADRIAN (E.-D.). — *The mechanism of nervous action*, Humphrey Milford Londres, 1932.
9. ADRIAN (E.-D.). — Afferent impulses in the vagus and their effects on respiration (*J. of Physiol.*, 1933, t. 79, p. 332).
10. ADRIAN (E.-D.). — Discharge frequencies in the cerebral and cerebellar cortex (*J. of Physiol.*, 1934, t. 83, p. 32 P.).
11. ADRIAN (E.-D.). — The Berger rythm in the monkey's brain (*J. of Physiol.*, 1936, t. 87, p. 127).
12. ADRIAN (E.-D.). — The spread of activity in the cerebral cortex (*J. of Physiol.*, 1936, t. 88, p. 127).
13. ADRIAN (E.-D.). — Cortical facilitation with electrical stimuli (*J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 1 P.).

14. ADRIAN (E.-D.). — Synchronized reactions in the optic ganglion of *Dysticus* (*J. of Physiol.*, 1937, t. 91, p. 66).
15. ADRIAN (E.-D.) et BRONK (D.-W.). — The discharge of impulses in motor nerve (*J. of Physiol.*, 1928, t. 66, p. 81).
16. ADRIAN (E.-D.) et BRONK (D.-W.). — The discharge of impulses in motor nerve fibres. P. II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contraction (*J. of Physiol.*, 1929, t. 67, p. 119).
17. ADRIAN (E.-D.), BRONK (D.-W.) et PHILIPPS (G.). — Discharges in Mammalian sympathetic nerves (*J. of Physiol.*, 1932, t. 74, p. 115).
18. ADRIAN (E.-D.) et BUYTENDIJK (F.-J.-J.). — Potential changes in the isolated brain of the goldfish (*J. of Physiol.*, 1931, t. 71, p. 121).
19. ADRIAN (E.-D.) et GELFAN. — Rythmic discharges in muscle fibres (*J. of Physiol.*, 1933, t. 78, p. 271..).
20. ADRIAN (E.-D.) et MATTHEWS (B.-H.-C.). — Observations on the electrical activity of the cortex (*J. of Physiol.*, 1934, t. 80, p. 1 P).
21. ADRIAN (E.-D.) et MATTHEWS (B.-H.-C.). — The Berger rythm : Potential changes from the occipital lobes of man (*Brain*, 1934, t. 57, p. 355).
22. ADRIAN (E.-D.) et MATTHEWS (B.-H.-C.). — The interpretation of potential waves in the cortex (*J. of Physiol.*, 1934, t. 81, p. 440).
23. ADRIAN (E.-D.) et MORUZZI (G.). — High frequency discharges from central neurons (*J. of Physiol.*, 1939, t. 95, p. 27 P.).
24. ADRIAN (E.-D.) et MORUZZI (G.). — Impulses in the pyramidal tract (*J. of Physiol.*, 1939, t. 97, p. 153).
25. ADRIAN (E.-D.) et UMRATH (K.). — The impulse discharge from the Pacinian corpuscle (*J. of Physiol.*, 1929, t. 68, p. 139).
26. ADRIAN (E.-D.) et YAMAGIVA (D.). — The origin of the Berger rythm (*Brain*, 1935, t. 58, p. 323).
27. ADRIAN (E.-D.) et ZOTTERMANN. — The impulses produced by sensory nerve endings. P. II. The response of a single end organ (*J. of Physiol.*, 1926, t. 61, p. 151).
28. ARVANITAKI (A.) et CARDOT (H.). — Tonus, automatisme et polarisation du tissu myocardique, expériences sur l'Escargot (*Arch. Internat. Physiol.*, 1937, t. 45, p. 205).
29. AUGER (D.). — Comparaison entre la rythmicité des courants d'action cellulaires chez les végétaux et chez les animaux (*Actualités Scientifiques et Industrielles*, 1936, Hermann, Paris).

30. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Recherches sur l'excitabilité du système nerveux des Insectes (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 99, p. 305).
31. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Observations complémentaires sur un phénomène de contractions rythmées provoquées par excitation galvanique chez certains Insectes (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 101, p. 897).
32. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Sur la pulsation propre d'un système neuromusculaire soumis à certaines excitations anormales (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 110, p. 41).
33. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Sur la rythmicité de certaines fibrillations musculaires d'origine nerveuse (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 110, p. 1268).
34. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Sur l'excitation chimique et photo-chimique de certains nerfs isolés (*Ann. Physiol.*, 1933, t. 9, p. 873).
35. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Sur l'existence d'une activité rythmique lente et locale de la fibre musculaire et de la fibre nerveuse placées dans des conditions anormales (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 1441).
36. AUGER (D.) et FESSARD (A.). — Sur les mouvements rythmiques observables chez certains Insectes après décapitation (*C.R. Soc. Biol.*, 1935, t. 119, p. 15).
37. BACQ (Z.-M.). — La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome (*Ergeb. d. Physiol.*, 1935, t. 37, p. 82).
38. BACQ (Z.-M.). — Nouvelles observations sur l'acétylcholine et la cholinestérase chez les Invertébrés (*Arch. Internat. Physiol.*, 1937, t. 44, p. 174).
39. BACQ (Z.-M.) et BROWN (G.-L.). — Pharmacological experiments on Mammalian voluntary muscle in relation to the theory of chemical transmission (*J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 45).
40. BACQ (Z.-M.) et MONNIER (A.-M.). — Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome. XV Variations de la polarisation des muscles lisses sous l'influence du système nerveux autonome et de ses mimétiques (*Arch. Internat. Physiol.*, 1935, t. 40, p. 467).
41. BARD (P.) et BROOKS (C.-M.). — Localized cortical control of some postural reactions in the cat and rat together with evidence that small cortical remnants may function normally (*Am. Research Nerv. and Ment. dis. Proc.*, 1932, t. 13, p. 107).

42. BARNES (T.-C.). — Sensory impulses in Crustacean nerves (*J. of Physiol.*, 1930, t. 69, p. 32).
43. BARRON (D.-H.) et MATTHEWS (B.-H.). — Intermittent conduction in the spinal cord (*J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 73).
44. BARRON (D.-H.) et MATTHEWS (B.-H.). — Electrotonic conduction of potentials of grey matter (*J. of Physiol.*, 1936, t. 86, p. 29 P.).
45. BARRON (D.-H.) et MATTHEWS (B.-H.). — The interpretation of potential changes in the spinal cord (*J. of Physiol.*, 1938, t. 92, p. 276).
46. BARTLEY (S.-H.). — Analysis of the cortical response to stimulation of the optic nerve (*J. of Physiol.*, 1932, t. 101, p. 4 P.).
47. BARTLEY (S.-H.). — Action potentials of the optic cortex under the influence of strychnine (*J. of Physiol.*, 1933, t. 103, p. 203).
48. BARTLEY (S.-H.). — Gross differential activity of the dog's cortex as revealed by action currents (*Psych. Monog.*, 1933, t. 44, p. 30, cité par JASPER, 282).
49. BARTLEY (S.-H.). — Relation of intensity and duration of brief retinal stimulation by light to the electrical response of the optic cortex of the rabbit (*Amer. J. Physiol.*, 1934, t. 108, p. 397).
50. BARTLEY (S.-H.). — The time occurrence of the cortical response as determined in the area of the stimulus object (*Amer. J. Physiol.*, 1935, t. 110, p. 666).
51. BARTLEY (S.-H.). — A comparison of the electrogram of the optic cortex with that of the retine (*Amer. J. Physiol.*, 1936, t. 117, p. 338).
52. BARTLEY (S.-H.). — Temporal and spatial summation of extrinsic impulses with the intrinsic activity of the cortex (*J. cell. and Comp. Physiol.*, 1936, t. 8, p. 41).
53. BARTLEY (S.-H.) et BISHOP (G.-H.). — The cortical response to stimulation of the optic nerve in the rabbit (*Amer. J. Physiol.*, 1933, t. 103, p. 159).
54. BARTLEY (S.-H.) et BISHOP (G.-H.). — Factors determining the form of the electric response from the optic cortex of the rabbit (*J. Physiol.*, 1933, t. 103, p. 172).
55. BATTRO (A.) et LANARI. — Injections intracarotidiennes d'acétylcholine chez l'homme (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 125, p. 541).
56. BECK (A.). — Die Bestimmung der Lokalisation der Gehirn- und Rückenmarksfunktionen vermittelt der elektrischen Erscheinung. (*Zentbl. f. Physiol.*, 1890, t. 4, p. 473).

57. BECK (A.) et CYLBULSKI (M.). — Weitere Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen in der Hirnrinde der Affen und Hunde. (*Zentbl. f. Physiol.*, 1892, t. 6, p. 1).
58. BERGER (H.). — Ueber das Elektroencephalogram des Menschen. (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1929, t. 87, p. 527).
59. BERGER (H.). — *Id.* (*J. f. Psychol. u. Neurol.*, 1930, t. 40, p. 160).
60. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1931, t. 94, p. 16).
61. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1932, t. 97, p. 6).
62. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1933, t. 98, p. 231).
63. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1933, t. 99, p. 555).
64. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1933, t. 100, p. 301).
65. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1933, t. 101, p. 452).
66. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1934, t. 102, p. 538).
67. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1935, t. 103, p. 444).
68. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1936, t. 104, p. 678).
69. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1937, t. 106, p. 165).
70. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1937, t. 106, p. 578).
71. BERGER (H.). — *Id.* (*Arch. f. Psychiat. u. Nerven.*, 1938, t. 108, p. 407).
72. BERGER (H.). — Ueber die Entstehung der Erscheinungen des grossen epileptischen Anfalls (*Klin. Woch.*, 1935, t. 14, p. 217).
73. BERNARD (C.). — *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, 1877, Paris.
74. BERTRAND (I.), DELAY (J.) et GUILLAIN (J.). — *L'électroencéphalogramme normal et pathologique*; 1939, Masson, Paris.
75. BINET (L.) et STRUMZA (M.-V.). — De la sensibilité à l'anoxémie au cours de l'anesthésie générale (*Anesth. et Analg.*, 1938, t. 4, p. 41).
76. BINET (L.) et STRUMZA (M.-V.). — Recherches expérimentales sur les variations de la durée dans la résistance à l'anoxie (*La Médecine*, 1939, t. 13, p. 688).
77. BISHOP (G.-H.). — Certain time relation of the visual pathways (*J. of Physiol.*, 1932, t. 101, p. 8 P.)

78. BISHOP (G.-H.). — Some aspects of the electrical activity of the cerebral cortex (*Cold spring Harb. Symp. on quant. Biol.*, 1936, t. 4, p. 305).
79. BISHOP (G.-H.) et BARTLEY (S.-H.). — Electrical activity of the cerebral cortex as compared to the action potentials of excised nerv. (*Proc. Soc. Exper. Biol.*, 1932, t. 29, p. 698).
80. BISHOP (G.-H.) et BARTLEY (S.-H.). — A functional study of the nerve elements of the optic pathway by means of recorded action currents (*Amer. J. of Ophthalm.*, 1934, t. 3, p. 995).
81. BISHOP (G.-H.) et HEINBECKER (P.). — A functional analysis of the cervical sympathetic nerve supply to the eye (*Amer. J. Physiol.*, 1932, t. 100, p. 519).
82. BISHOP (G.-H.) et O'LEARY. — Potential record from the optic cortex of the cat. (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 391).
83. BLAKE (M.) et MONNIER (M.). — Potentials from the medulla of the cat. (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 17).
84. BONNET (V.). — Sur les cœurs lymphatiques de la grenouille et leur innervation (*J. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1934, t. 32, p. 745).
85. BONNET (V.). — Action paralysante de la strychnine chez l'Ecrevisse, son influence sur l'excitabilité du nerf moteur (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 993).
86. BONNET (V.). — Antagonisme acétylcholine strychnine chez l'Ecrevisse (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 996).
87. BONNET (V.). — Etude oscillographique de l'activité électrique spontanée de la cellule nerveuse des Crustacés (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 798).
88. BONNET (V.). — Contribution à l'étude du système nerveux ganglionnaire des Crustacés (*Arch. Internat. Physiol.*, 1938, t. 47, p. 397).
89. BONNET (V.) et BREMER (F.). — A study of the afterdischarge of spinal reflexes of the frog and toad (*J. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 5 P).
90. BONNET (V.) et BREMER (F.). — Action du potassium, du calcium et de l'acétylcholine sur les activités électriques spontanées et provoquées de l'écorce cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 1271).
91. BONNET (V.) et BREMER (F.). — Etude des potentiels électriques de la moelle épinière faisant suite chez la grenouille spinale à une ou deux volées d'influx centripètes (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 806).

92. BONNET (V.) et BREMER (F.). — Relation des potentiels réactionnels spinaux avec les processus d'inhibition et de sommation centrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 812).
93. BONNET (V.) et BREMER (F.). — Du mécanisme de l'inhibition centrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 760).
94. BONVALLET (M.) et MINZ (J.). — Comparaison de l'adrénaline et de l'acétylcholine comme modificateurs de l'excitabilité médullaire réflexe (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 735).
95. BONVALLET (M.) et MINZ (J.). — Action de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur l'excitabilité médullaire de l'animal thalamique (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 125, p. 341).
96. BONVALLET (M.) et MINZ (J.). — Action des médiateurs chimiques sur le réflexe linguo-maxillaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, pp. 158 et 162).
97. BONVALLET (M.) et MINZ (J.). — Action de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur l'excitabilité médullaire réflexe (*Arch. Internat. Physiol.*, 1938, t. 47, p. 181).
98. BREMER (F.). — Contribution à l'étude du phénomène de l'inhibition centrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 106, p. 465).
99. BREMER (F.). — Le tonus musculaire (*Ann. Physiol.*, 1932, t. 8, p. 199).
100. BREMER (F.). — L'action de la strychnine sur le processus de l'inhibition (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 1734).
101. BREMER (F.). — Cerveau « isolé » et physiologie du sommeil (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 1235).
102. BREMER (F.). — Quelques propriétés de l'activité électrique du cortex cérébral « isolé » (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 1241).
103. BREMER (F.). — Action de différents narcotiques sur les activités spontanées et réflexes du cortex cérébral (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 121, p. 861).
104. BREMER (F.). — Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 460).
105. BREMER (F.). — Action de la strychnine en application locale sur l'activité électrique du cortex cérébral (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 123, p. 90).
106. BREMER (F.). — Les processus fondamentaux de l'activité nerveuse centrale. in « Problems of nervous Physiology and Behavior » (*Symposium to Professor Beritoff*, 1936, p. 370).
107. BREMER (F.). — Etude oscillographique des activités sensorielles du cortex cérébral (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 842).

108. BREMER (F.). — Différences d'action de la narcose éthérique et du sommeil barbiturique sur les réactions sensorielles acoustiques du cortex cérébral, signification de cette différence en ce qui concerne le mécanisme du sommeil (*C. R. Biol.*, 1937, t. 124, p. 848).
109. BREMER (F.). — L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil (*Bull. Acad. Roy. de Méd. Belgique.*, 1937, février, p. 68).
110. BREMER (F.). — Effets de la déafférentation complète d'une région de l'écorce cérébrale sur son activité électrique spontanée (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 355).
111. BREMER (F.). — Parenté des diverses ondes électriques de l'écorce cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, p. 544.)
112. BREMER (F.). — Ondes électriques de l'écorce cérébrale et influx corticifuges (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, p. 550).
113. BREMER (F.). — L'activité électrique de l'écorce cérébrale (*Actualités Scientifiques et Industrielles*, 1938, Hermann, Paris).
114. BREMER (F.). — Etude oscillographique des réponse sensorielles de l'aire acoustique corticale chez le chat (*Kongressbericht des XVI Internationalen Physiologen Kongresses Zurich*, 1938).
115. BREMER (F.). — Analyse oscillographique des réponse sensorielles de l'aire acoustique corticale chez le chat (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 257).
116. BREMER (F.). — L'activité électrique spontanée de la moelle épinière (*C. R. Soc. Biol.*, 1940, t. 133, p. 685).
117. BREMER (F.). — Le téτανos strychnique et le mécanisme de la synchronisation neuronique (*C. R. Soc. Biol.*, 1940, t. 133, p. 689).
118. BREMER (F.), DOW (R.-S.) et MORUZZI (G.). — Physiological analysis of the general cortex in Reptiles and Birds (*J. of Neurophysiol.*, 1939, t. 2, p. 473).
119. BREMER (F.) et MOLDAVER (J.). — Etude pharmacologique de la courbe de sommation centrale chez la grenouille spinale (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 727).
120. BREMER (F.) et MOLDAVER (J.). — Muscles toniques et muscles cinétiques chez les Anoures (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 929).
121. BREMER (F.) et MOLDAVER (J.). — Réflexivité cutanée et tonus postural chez les Anoures (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 115, p. 418).
122. BREMER (F.) et MOLDAVER (J.). — Nouvelles recherches sur la spécialisation fonctionnelle des muscles squelettiques chez les Anoures. Etude du comportement réflexe des deux faisceaux de l'iléo-fibulaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 117, p. 818).

123. BREMER (F.) et MOLDAVER (J.). — Etude de l'afterdischarge réflexe des muscles toniques des Anoures (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 117, p. 821).
124. BREMER (F.) et KLEYNTJENS (F.). — Système nerveux cérébro-spinal (*Revue annuelle de Physiologie*, 1939, Hermann, Paris).
125. BREMER (F.) et THOMAS (J.). — Action de l'anoxémie de l'hypercapnie et de l'acapnie sur l'activité électrique du cortex cérébral (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 123, p. 1256).
126. BREMER (F.) et TITECA (J.). — Du mécanisme de l'action de la novocaïnisation sur le tonus musculaire (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 105, p. 873).
- 126 bis. BRODY et DUSSER DE BARENNE. — Effect of hyperventilation on the excitability of the motor cortex in cats (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1932, t. 28, p. 571).
127. BRONK (D.-W.). — The action of strychnine on sensory organs in muscle and skin of frog. (*J. of Physiol.*, 1929, t. 67, p. 17).
128. BRONK (D.-W.). — *The Harvey lectures*, 1934.
129. BRONK (D.-W.). — The activity of the nerve cells (*Cold Spring Harbor Symposia on quant. Biol.*, 1936, t. 4, p. 1).
130. BRONK (D.-W.) et FERGUSON (K.-L.). — The nervous regulation of the respiratory movements of intercostal muscles (*Amer. J. of Physiol.*, 1933, t. 105, p. 13).
131. BRONK (D.-W.) et FERGUSON (K.-L.). — The nervous control of intercostal respiration (*Amer. J. of Physiol.*, 1935, t. 110, p. 700).
132. BRONK (D.-W.), LARRABEE (M.-G.) et BRINK (F.). — The chemical excitation of nerve cell (*Kongress bericht II des XVI Internationalen Physiologen Kongresses Zurich*, 1938, p. 241).
133. BRONK (D.-W.), TOWER (S.-S.) et SOLANDT (D.-Y.). — Synaptic transmission in the stellate ganglion (*Proc. Soc. exper. Biol.*, 1935, t. 32, p. 1659).
134. BRONK (D.-W.), YOUNG (J.-Z.) et GERARD (R.-W.). — (Cité par GERARD, 227).
135. BROWN (G.-L.). — Transmission at nerve endings by acetylcholine (*Physiol. Rev.*, 1937, t. 17, p. 485).
136. BROWN (G.-L.). — Neuromuscular and ganglionic transmission (*Kongressbericht I des XVI Internationalen Physiol. Kongresses, Zurich*, 1938).
137. BROWN (G.-L.) et FELDBERG (W.). — The action of potassium on the superior cervical ganglion of the cat (*J. of Physiol.*, 1936, t. 86, p. 290).

138. BUREAU (V.). — Recherches sur la libération de potassium par des muscles soumis à un électrotonus ainsi que par des muscles excités directement ou indirectement (*Arch. Internat. Physiol.*, 1937, t. 45, p. 40).
139. CARLSON (A.-J.). — Vergleichende Physiologie der Herznerven und der Herzganglien bei Virbellosen (*Ergeb. d. Physiol.*, 1909, t. 8, p. 371).
140. CATON (R.). — The electric currents of the brain (*Brit. Med. J.*, 1875, t. 2, p. 278).
141. CHANG (H.-G.), CHIN (K.-F.) et LIM (R.-K.). — Humoral transmission of nerve impulses at central synapses (*Chin. J. of Physiol.*, 1937, t. 12, p. 1).
142. CLAES (E.). — Contribution à l'étude physiologique de la fonction visuelle. Analyse oscillographique de l'activité spontanée et sensorielle de l'aire visuelle corticale chez le chat non anesthésié (*Arch. Internat. Physiol.*, 1939, t. 48, p. 181).
143. CLARK (S.-L.) et WARD (J.-W.). — Electrical stimulation of the cortex of cats. Responses elicitable in chronic experiments through implanted electrodes (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1937, t. 38, p. 927).
144. COOPER (S.) et DENNY-BROWN (D.-E.). — Response to stimulation of the motor area of the cerebral cortex (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1928, t. 102, p. 222).
145. CORTEGGIANI (E.). — Contribution à l'étude de l'acétylcholine libre et dissimulée sous forme d'un complexe dans le cerveau (Thèse Sciences, Paris, 1938).
146. CORTEGGIANI (E.), GAUTRELET (J.), KASWIN et MENTZER. — Sur l'existence d'un complexe libérant de l'acétylcholine dans les centres nerveux sous l'influence de la chaleur (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 123, p. 667).
147. DALE (H.-H.). — The action of certain esters or ethers of choline and their relation to muscarine (*J. of Pharmacol.*, 1914, t. 6, p. 147).
148. DANILEWSKY (B.). — Zur Frage über die elektromotorischen Vorgänge im Gehirn als Ausdruck seines Tätigkeitzustandes (*Zentbl. f. Physiol.*, 1891, t. 5, p. 1).
149. DAVIS (H.). — Audition III the physiological phenomene of Audition (in Murchinson C. Ed. *Handbook of general experimental Psychology*. Worcester Clark Univ. Press., 1934).
150. DAVIS (H.). — Some aspects of the electrical activity of the cerebral cortex (*Cold Spring Harb. Symp. on Quant Biol.*, 1936, t. 4, p. 285).

151. DAVIS (H.) et DAVIS (P.-A.). — Action potentials of brain in normal persons and in normal states of cerebral activity (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1936, t. 36, p. 1214).
152. DAVIS (H.), DAVIS (P.-A.), LOOMIS (A.-L.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Human brain potentials during the onset of sleep (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 24).
153. DAVIS (P.-A.), DAVIS (H.) et THOMPSON (J.-W.). — Progressive changes in the human electroencephalogram under low oxygen tensions (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 51).
154. DENNY-BROWN (D.-E.). — On inhibition as reflex accompaniment of the tendon jerk (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1928, t. 103, p. 321).
155. DENNY-BROWN (D.-E.). — On the nature of postural reflexes (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, t. 104, p. 252).
156. DENNY-BROWN (D.-E.). — The histological features of striped muscles in relation to its functional activity (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, t. 104, p. 371).
157. DERBYSHIRE (A.), REMPEL (B.), FORBES et LAMBERT (F.-F.). — The effects of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 146, p. 577).
158. DIKSHIT (B.-B.). — The presence in the brain of a substance resembling acetylcholine (*J. of Physiol.*, 1933, t. 79, p. 1 P.).
159. DIKSHIT (B.-B.). — Action of acetylcholine on the brain and its occurrence therein (*J. of Physiol.*, 1934, t. 80, p. 409).
160. DOW (R.). — Etude oscillographique de l'activité électrique du cervelet chez le chat (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, p. 538).
161. DOW (R.). — The electrical activity of the cerebellum and its functional significance (*J. of Physiol.*, 1938, t. 94, p. 67).
162. DROHOCKI (Z.). — Die spontane elektrische Spannungsproduktion der Grosshirnrinde im Wach- und Ruhezustand (*Pflüg. Arch.*, 1938, t. 239, p. 658).
163. DROHOCKI (Z.). — Periodisation und Automatismus in dem elektroverhalten der Grosshirnrinde (*Pflüg. Arch.*, 1938, t. 240, p. 171).
164. DROHOCKI (Z.). — Hirnelektrische Echophänomen (*Pflüg. Arch.*, 1938, t. 240, p. 183).
165. DROHOCKI (Z.). — L'électrospectrographie du cerveau (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 889).
166. DROHOCKI (Z.). — Les manifestations spontanées du cerveau à l'état de veille (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 893).
167. DROHOCKI (Z.). — L'étude électroencéphalographique des « automatismes » du cerveau (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 99).

168. DROHOCKI (Z.) et DROHOCKA (J.). — L'électrocorticogramme pendant l'établissement de la narcose à l'uréthane (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 895).
169. DROHOCKI (Z.) et DROHOCKA (J.). — L'électrospectrogramme du cerveau (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 95).
170. DROHOCKI (Z.) et DROHOCKA (J.). — L'exploration électroencéphalographique de la localisation pharmacologique des narcotiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 267).
171. DUBNER (H.) et GERARD (R.-W.). — Further studies of factors influencing brain rythms (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 56).
172. DURUP (G.) et FESSARD (A.). — L'électroencéphalogramme de l'homme, observations psychophysiologiques relatives à l'action des stimuli visuels et auditifs (*Année Psychol.*, 1935, t. 36, p. 1).
173. DURUP (G.) et FESSARD (A.). — L'électroencéphalogramme chez l'homme, données quantitatives sur les effets produits par les stimuli visuels et auditifs (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 756).
174. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.). — Origin of motor reactions produced by electrical stimulation of the cerebral cortex (*Arch. of Neurol and Psychiat.*, 1934, t. 31, p. 1129).
175. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.). — The disturbance after laminal thermo-coagulation of the motor cortex (*Brain*, 1934, t. 57, p. 517).
176. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.). — Simultaneous facilitation and extinction of motor responses to stimulation of a single cortical focus (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 116, p. 39).
177. DUSSEY DE BARENNE et BREVEE (J.). — The interpretation of the electromyogram of striated muscle during contraction set up by central nervous excitation (*J. of Physiol.*, 1926, t. 61, p. 81).
178. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.) et MAC CULLOCH (W.-S.). — Some effects of strychnization on action potentials of the cerebral cortex of the Monkey (*Proc. Am. Neurol. Assoc.*, 1936, t. 66, p. 47).
179. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.) et MAC CULLOCH (W.-S.). — Some effects of laminar thermocoagulation upon the local action potential of the cerebral cortex of the Monkey (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 114, p. 692).
180. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.) et MAC CULLOCH (W.-S.). — Local stimulatory inactivation in the cerebral cortex, the factor for extinction (*Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. 118, p. 510).

181. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.) et MAC CULLOCH (W.-S.). — Functional organisation in the sensory cortex of the monkey (*Macaca mulatta*) (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 63).
182. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.), MAC CULLOCH (W.-S.) et NIMS (L.-F.). — Functional activity and pH of the cerebral cortex (*J. of cell. and comp. Physiol.*, 1937, t. 10, p. 277).
183. DUSSEY DE BARENNE (J.-G.), MARSHALL (C.-S.), MAC CULLOCH (W.-S.) et NIMS (L.-F.). — Observations on the pH of the arterial blood, the pH and electrical activity of the cerebral cortex (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 124, p. 631).
184. ECCLES (J.-C.). — Slow potential waves in the superior cervical ganglion (*J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 464).
185. ECCLES (J.-C.). — After discharge from the superior cervical ganglion (*J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 179).
186. ECCLES (J.-C.). — The action of antidromic impulses on ganglion cells (*J. of Physiol.*, 1936, t. 88, p. 1).
187. ECCLES (J.-C.). — Synaptic and neuromuscular transmission (*Ergeb. d. Physiol.*, 1936, t. 38, p. 340).
188. ECCLES (J.-C.). — The discharge of impulses from ganglion cells (*J. of Physiol.*, 1937, t. 91, p. 1).
189. ECCLES (J.-C.). — Synaptic and neuromuscular transmission (*Physiol. Rev.*, 1937, t. 17, p. 538).
190. ECCLES (J.-C.). — Discussion meeting on the transmission of excitation in living material (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1937, t. 123, p. 397).
191. ECCLES (J.-C.) et HOFF (H.-E.). — The rhythmic discharge of motoneurons (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1932, t. 110, p. 483).
192. ECCLES (J.-C.) et PRITCHARD (J.). — The action potentials of motoneurons (*J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 43).
193. ECCLES (J.-C.) et SHERRINGTON (C.-S.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1931, t. 102, p. 222.
194. ECTORS (L.). — Etude oscillographique des activités sensitive et motrice du cortex cérébral chez l'animal éveillé (*C. R. Biol.*, 1935, t. 120, p. 1339).
195. ECTORS (L.). — Etude de l'activité électrique du cortex cérébral chez le lapin non narcotisé, ni curarisé (*Arch. Intern. Physiol.*, 1936, t. 43, p. 267).
196. ERLANGER (G.) et GASSER (H.-S.). — *Electrical signs of nervous activity*, 1937. Philadelphie, University of Pennsylvania Press.

197. FELDBERG (W.) et GADDUM (J.-H.). — Chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion (*J. of Physiol.*, 1934, t. 81, p. 305).
198. FELDBERG (W.) et GUIMARAIAS . — The liberation of acetylcholine by potassium (*J. of Physiol.*, 1936, t. 86, p. 306).
199. FELDBERG (W.) et VARTIANEN (A.). — Further observations on the physiology and pharmacology of a sympathetic ganglion (*J. of Physiol.*, 1934, t. 83, p. 103).
200. FESSARD (A.). — Les rythmes nerveux et les oscillations de relaxation (*Année Psychol.*, 1931, t. 32, p. 49).
201. FESSARD (A.). — Propriétés rythmiques de la matière vivante. nerfs isolés. 1^o Nerfs myélinisés ; 2^o Nerfs non myélinisés (*Actualités scientifiques et industrielles*, 1936, Hermann, Paris).
202. FESSARD (A.). — Signes électriques de l'activité cérébrale chez l'homme (*Paris Médical*, 1938, t. 88, p. 301).
203. FESSARD (A.) et MATTHEWS (B.-H.-C.). — Unitary synaptic potentials (*J. of Physiol.*, 1939, t. 95, p. 39 P).
204. FINLEY (C.-B.). — The effect of temperature upon dorsal root potentials in the frog (*J. of Physiol.*, 1939, t. 96, p. 225).
205. FISCHER (M.-H.). — Elektrobiologische Erscheinungen an der Hirnrinde I. (*Pflüg. Arch.*, 1932, t. 230, p. 161).
206. FISCHER (M.-H.). — Elektrobiologische Auswirkungen von Krampfgiften am Zentralnervensystem (*Med. Klin.*, 1933, t. 29 p. 15).
207. FISCHER (M.-H.). — Elektrobiologische Erscheinungen an der Hirnrinde bei Belichtung eines Auges. II. (*Pflüg. Arch.*, 1933, t. 233, p. 738).
208. FISCHER (M.-H.) et LOWENBACH (H.). — Aktionströme des Zentralnervensystems unter der Einwirkung von Krampfgiften I Mitteilung. Strychnin und Picrotoxin (*Arch. f. exp. Path.*, 1934, t. 174, p. 357).
209. FISCHER (M.-H.) et LOWENBACH (H.). — Aktionströme des Zentralnervensystems unter der Einwirkung von Krampfgiften II Mitteilung. Cardiazol Coffeine und andere (*Arch. f. exp. Path.*, 1934, t. 174, p. 502).
210. FLEISCHL VON MARXOW (E.). — Mitteilung betreffend die Physiologie der Hirnrinde (*Zentbl. f. Physiol.*, 1890, t. 4, p. 537).
211. FOERSTER (O.) et ALTEMBURGER (H.). — Elektrobiologische Vorgänge an der menschlichen Hirnrinde (*Dtsch. Zsch. f. Nervenkr.*, 1935, t. 135, p. 277).

212. FORBES (A.). — The modification of the crossed extension reflex by light etherization and its bearing on the dual nature of spinal reflex innervation (*Amer. J. of Physiol.*, 1924, t. 56, p. 273).
213. FORBES (A.). — Conduction in axones and synapses (*Cold spring Harb. Symp. on quant. Biol.*, 1936, t. 4, p. 163).
214. FORBES (A.), DERBYSHIRE (A.-J.), REMPEL (B.) et LAMBERT (A.). — The effects of ether nembital and avertin on the potential patterns of the motor cortex (*Amer. J. of Physiol.*, 1935, t. 113, p. 43).
215. FORBES (A.), RENSHAW (B.) et REMPEL (B.). — Units of electrical activity in the cerebral cortex (*Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. 119, p. 309).
216. FRANK (L.-J.) et KOOPMAN (L.-J.). — Parallelismen in elektrobiologischen und parapsychologischen Erscheinungen (*Z. f. Neur. u. Psychiat.*, 1938, t. 162, p. 259).
217. FREDERICQ (H.). — Action d'un courant continu, progressif sur l'énergie contractile et le tonus de l'oreillette de Tortue (*Arch. Internat. Physiol.*, 1936, t. 43, p. 249).
218. FULTON (J.-F.). — *Muscular contraction and the reflex control of Movement*, 1926, Londres, Baillière, Tindall et Cox.
219. FULTON (J.-F.). — Discussion de la communication de GERARD (R.-W.), MARSHALL (V.) et SAUL, 230.
220. FULTON (J.-F.) et PI-SUNER (I.). — A note concerning the probable function of various afferent endorgans in skeletal muscle (*Amer. J. of Physiol.*, 1928, t. 83, p. 554).
221. FURUSAWA. — The depolarisation of the crustacean nerve (lobster) by stimulation and oxygen want (*J. of Physiol.*, 1929, t. 67, p. 525).
222. GASSER (S.). — The changes produced in the injury discharge of nerve fibres during the period following a propagated disturbance (*J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 15).
223. GASSER (H.-S.) et GRAHAM (H.-T.). — Potentials produced in the spinal cord by stimulation of dorsal roots (*Amer. J. of Physiol.*, 1933, t. 103, p. 303).
224. GAUTRELET (J.). — Contribution à l'étude de la choline dans l'organisme animal (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1936, t. 18, p. 449).
225. GELLOHRN (E.) et SPIESMAN (I.-G.). — The influence of hyperpnae and of variations of O² and CO² tensions in the inspired air upon hearing (*Amer. J. of Physiol.*, 1935, t. 112, p. 519).

226. GERARD (R.-W.). — Factors influencing brain potentials (*Trans. Amer. Neurol. Assoc.*, 1936, p. 55).
227. GERARD (R.-W.). — Factors controlling brain potentials (*Cold Spring Harb. Symp. on Quant. Biol.*, 1936, t. 6, p. 292).
228. GERARD (R.-W.). — Brain waves (*Scientific Monthly*, 1937, t. 44, p. 48).
229. GERARD (R.-W.), MARSHALL (W.-H.) et SAUL (L.-J.). — Brain action potentials (*Amer. J. of Physiol.*, 1934, t. 109, p. 38).
230. GERARD (R.-W.), MARSHALL (W.-H.) et SAUL (J.-H.). — Electrical activity of the cat's brain (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1936, t. 36, p. 675).
231. GERARD (R.-W.), et YOUNG (J.-Z.). — Electrical activity of the central nervous system of the frog (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1937, t. 122, p. 343).
232. GEREBTZOFF (M.-A.). — Des effets de la stimulation labyrinthique sur l'activité électrique de l'écorce cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 131, p. 807).
233. GEREBTZOFF (M.-A.). — Recherches sur la projection corticale du labyrinthe I. Des effets de la stimulation labyrinthique sur l'activité électrique de l'écorce cérébrale (*Arch. Internat. Physiol.*, 1940, t. 50, p. 59).
234. GIBBS (F.-A.). — Interpretation of the electroencephalogram (*J. of Psychol.*, 1937, t. 4, p. 365).
235. GIBBS (F.-A.). — The character of the chemical oscillators responsible for the electroencephalogram (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 77).
236. GIBBS (F.-A.). — The brain regarded as a system of chemical oscillator (*Kongressbericht II des XVI Intern. Physiol. Kongresses*, Zurich, 1938, p. 380).
237. GIBBS (F.-A.) et DAVIS (H.). — Changes in the electroencephalogram associated with the loss of consciousness (*Amer. J. of Physiol.*, 1935, t. 113, p. 49).
238. GIBBS (F.-A.), DAVIS (H.) et LENNOX (W.-G.). — The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1935, t. 34, p. 1133).
239. GIBBS (F.-A.) et GIBBS (E.-L.). — The convulsion threshold of various parts of the cat's brain (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1936, t. 35, p. 109).
240. GIBBS (F.-A.), GIBBS (E.-L.) et LENNOX (W.-G.). — Effects on the electroencephalogram of certain drugs (*Arch. of intern. Med.*, 1937, t. 30, p. 154).

241. GOODWIN (G.-E.), LLOYD (D.-P.-P.) et HALL (G.-E.). — Action of pentamethylenetetrazol and insulin on the brain potentials of rabbit (*Proc. exp. Biol.*, 1938, t. 38, p. 897).
242. GOVAERTS (J.). — Apparition d'un tonus cardio-accélerateur dans le ganglion stellaire déconnecté centralement (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 119, p. 1181).
243. GOVAERTS (J.). — Etude oscillographique de l'activité électrique des nerfs cardiaques en connection avec le névraxe (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 449).
244. GOVAERTS (J.). — Contribution à l'étude de l'innervation sympathique du cœur (*Arch. Internat. Méd. Exper.*, 1936, t. 11, p. 629).
245. GOVAERTS (J.). — Nouvelles recherches sur l'activité spontanée des ganglions sympathiques déconnectés du névraxe (*Arch. Internat. Physiol.*, 1939, t. 49, p. 426).
246. GOZZANO (M.). — Ricerche sui fenomeni elettrici della corteccia cerebrale (*Riv. di Neurol.*, 1935, t. 8, p. 212).
247. GOZZANO (M.). — Bioelektrische Erscheinungen bei der Reflex epilepsie (*J. f. Psychiat. und Neurol.*, 1936, t. 47, p. 24).
248. GRAHAM-BROWN (T.). — The intrinsic factors in the act of progression in the Mammal (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1911, t. 84, p. 308).
249. GRAHAM-BROWN (T.). — The factors in rythmic activity of the nervous system (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1912, t. 85, p. 178).
250. GRAHAM-BROWN (T.). — On the nature of the fundamental activity of the nervous centres, together with an analysis of the conditionning of rythmic activity in progression and a theory of the evolution of function in nervous system (*J. of Physiol.*, 1914, t. 49, p. 18).
251. GRAHAM-BROWN (T.) et SHERRINGTON (C.-S.). — On the instability of a cortical point (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1912, t. 85, p. 250).
252. GRASS (A.-M.) et GIBBS (F.-A.). — The Fourier transform of the electroencephalogram (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 80).
253. GUILLEBEAU (A.) et LUCHSINGER (B.). — Fortgesetzte Studien zu einer allgemeinen Physiologie der irritabeln Substanzen (*Arch. f. Ges. Physiol.*, 1882, t. 28, p. 1).
254. HASAMA (B.). — Ueber die elektrischen Begleiterscheinungen an der Rietsphäre bei der Geruchsempfindung (*Pflüg. Arch.*, 1934, t. 234, p. 748).
255. HASAMA (B.). — Hirnrindenerregung durch Reizung des peripheren Geschmacksorgans im Aktionstrombild (*Pflüg. Arch.*, 1935, t. 236, p. 36).

256. HEINBECKER (P.). — The heart and median cardiac nerve of *Limulus polyphemus* (*Amer. J. of Physiol.*, 1933, t. 103, p. 104).
257. HEINBECKER (P.). — The potential analysis of a pacemaker mechanism in *Limulus polyphemus* (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 117, p. 686).
258. HEINBECKER (P.) et BARTLEY (S.-H.). — Manner of strychnisation on the nervous system (*Amer. J. of Physiol.*, 1939, t. 125, p. 172).
259. HENDERSON (W.-R.) et WILSON (W.-C.). — Intraventricular injections of acetylcholine and eserine in man (*Quarterly J. of Exper. Physiol.*, 1936, t. 26, p. 83).
260. HESSE (R.). — Untersuchungen über die Organe der Lichtempfindung bei niederen Thieren. II. Die Organe der Lichtempfindung bei Lumbriciden (*Zeit. f. Wiss. Zoöl.*, 1896, t. 61, p. 393).
261. HESSE (R.). — Untersuchungen über die Organe der Lichtempfindung bei niederen Thieren. IV Die Sehorgane des Amphioxus (*Zeit. f. Wiss. Zoöl.*, 1898, t. 63, p. 456).
262. HEYMANS (C.). — Le contrôle réflexe de la respiration (*Kongressbericht des XVI Internationalen Physiologenkongress*, 1938, Zurich).
263. HEYMANS (C.) et CORDIER (D.). — Le centre respiratoire (*IX^e Réunion de l'Association des Physiologistes de Langue Française*, 1935, Paris).
264. HOAGLAND (H.). — *Pacemakers in relation to aspects of behavior*, 1935, New-York, the Macmillan Co.
265. HOAGLAND (H.). — On the mechanism of the Berger rythm in normal man and in general paretics (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 116, p. 77).
266. HOAGLAND (H.). — Pacemakers of human brain waves in normal and in general paretics (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 116, p. 604).
267. HOAGLAND (H.). — Temperature characteristics of the Berger rythm in man (*Science*, 1936, t. 83, p. 84).
268. HOAGLAND (H.). — Electrical brain waves and temperature (*Science*, 1936, t. 84, p. 139).
269. HOAGLAND (H.). — Some pacemaker aspects of rythmic activity in the nervous system (*Cold Spring Harb. Symp. on Quant. Biol.*, 1936, t. 6, p. 267).
270. HOAGLAND (H.). — Brain metabolism and brain waves frequencies. (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 102).
271. HODGKIN (A.-L.). — A local electrical response in crustacean nerve (*J. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 5).

272. HOFF (H.-E.), HOFF (E.-C.), BUCY (P.-C.) et Pİ SÜNER (I.). — The production of the silent period by the synchronization of discharges of motor neurones (*Amer. J. of Physiol.*, 1934, t. 109, p. 123).
273. HOFFMANN (P.). — Demonstration eines Hemmungsreflex (*Zschft. f. Biol.*, 1920, t. 70, p. 515).
274. HOFFMANN (P.). — Ueber die Versuche die sensiblen Nervenenden im Muskel festzulegen (*Zschft. f. Biol.*, 1928, t. 87, p. 390).
275. HOLST (E.-V.). — Vom Dualismus der motorischen und der automatischen rythmischen Funktion im Rückenmark und vom Wesen des automatischen Rythms (*Pflüg. Arch.*, 1936, t. 237, p. 356).
276. HUGHES (J.) et GASSER (H.-S.). — Some properties of cord potentials evoked by a single afferent volley (*Amer. J. of Physiol.*, 1934, t. 108, p. 295).
277. HUGHES (J.) et GASSER (H.-S.). — The reponse of spinal cord to two afferent volleys (*Amer. J. of Physiol.*, 1934, t. 108, p. 307).
278. HUGHES (J.), MAC COUCH (H.) et STEWART (W.). — Cord potentials in the spinal cat (*Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. 118, p. 411).
279. JASPER (H.-H.). — Cortical excitatory state and variability in human brain rythm (*Science*, 1936, t. 83, p. 259).
280. JASPER (H.-H.). — Cortical excitatory state and synchronism in the control of bioelectric autonomous rhythms (*Cold Spring Harb. Symp. on Quant. Biol.*, 1936, t. 4, p. 320).
281. JASPER (H.-H.). — The fundamental refractoriness of certain cortical neurons (*XI^e Congr. Intern. Psychol.*, 1937, Paris).
282. JASPER (H.-H.). — Electrical signs of cortical activity (*Psychol. Bull.*, 1937, t. 34, p. 411).
283. JASPER (H.-H.) et ANDREWS (H.-L.). — Electroencephalography III. Normal differentiation between occipital and precentral region in man (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1938, t. 39, p. 86).
284. JASPER (H.-H.) et ANDREWS (H.-L.). — Brain potentials and voluntary muscle activity in man (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 87).
285. JASPER (H.-H.), BRIDGMAN (C.-S.) et CARMICHAEL (L.). — An ontogenic study of cerebral electrical potentials in the guinea pig (*J. of Exp. Psychol.*, 1937, t. 21, p. 63).
286. JASPER (H.-H.) et CRUISHANK (R.-M.). — Variations in blocking time of occipital alpha potentials in man as affected by the intensity and duration of light stimulation (*Psychol. Bull.*, 1936, t. 33, p. 770).

287. JASPER (H.-H.) et CRUICKSHANK (R.-M.). — Electroencephalography. II. Visual stimulation and afterimages as affecting occipital alpha rhythm (*J. of Gener. Psychol.*, 1937, t. 17, p. 29).
288. JASPER (H.-H.) et MONNIER (A.-M.). — Pseudochronaxies des systèmes neuromusculaires de Crustacés dues à la réponse rythmique du nerf (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 233).
289. JASPER (H.-H.) et MONNIER (A.-M.). — Transmission of excitation between excized non-myelinated nerves. An artificial synapse (*J. of cell and comp. Physiol.*, 1938, t. 11, p. 254).
290. JASPER (H.-H.) et NICHOLS (I.-C.). — Electrical signs of cortical function in epilepsy and allied disorders (*Amer. J. of Psychiat.*, 1938, t. 94, p. 835).
291. JENSEN (P.). — Methoden der mechanischen, thermischen, chemischen and osmotischen Reizung von Muskeln und Nerven (*Hdb. d. biol. Arbeitsmethoden*, 1922, t. 5, p. 53).
292. JULLIEN (A.) et MARDUEL (H.). — Action du courant continu sur le ventricule isolé et pulsant de Moule (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 319).
293. JULLIEN (A.) et MARDUEL (H.). — Action du courant continu sur le ventricule isolé et arrêté de la Moule (*C. R. Soc. de Biol.*, 1938, t. 127, p. 322).
294. KAHANE (E.) et LÉVY (J.). — Sur le rôle de l'action antiesthésique dans le mécanisme de la sensibilisation à l'acétylcholine (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, t. 58, p. 467).
295. KATZ (B.) et SCHMITT (O.-H.). — Electric interaction between two adjacent nerve fibres (*J. of Physiol.*, 1939, t. 97, p. 471).
296. KEESER (E.) et KEESER (I.). — Über den Nachweis von Coffein, Morphine und Barbitursäurederivaten im Gehirn (*Arch. f. Exp. Path. und Pharmacol.*, 1928, t. 127, p. 230).
297. KEESER (E.) et KEESER (I.). — Distribution of barbiturates in the brain (*J. of Pharmacol.*, 1935, t. 53, p. 137).
298. KNOEFEL et DAVIS (H.). — The frequency of impulses to the nictitating membran of the Cat (*Amer. J. of Physiol.*, 1933, t. 104, p. 81).
299. KORNMÜLLER (A.-E.). — Architektonische Lokalisation bioelektrischer Erscheinungen auf der Grosshirnrinde I Mitt. Untersuchungen am Kaninchen bei Augenbelichtung (*J. f. Psychol. u. Neurol.*, 1932, t. 44, p. 447).
300. KORNMÜLLER (A.-E.). — Die Ableitung bioelektrischen Effekte architektonischer Rindenfelder vom uneröffneten Schadel (*J. f. Psychol. u. Neurol.*, 1933, t. 45, p. 132).

301. KORNMÜLLER (A.-E.). — Bioelektrische Erscheinungen architektonischer Felder. Eine Methode der Lokalisation auf der Grosshirnrinde. *Dtsch. Zsch. f. Nervenkr.*, 1933, t. 130, p. 44).
302. KORNMÜLLER (A.-E.). — Die bioelektrischen Erscheinungen architektonischer Rindenfelder der Grosshirnrinde (*Biol. Rev.* 1935, t. 10, p. 383).
303. KORNMÜLLER (A.-E.). — Der Mechanismus des epileptischen Anfalles auf Grunde bioelektrischer Untersuchungen am Zentralnervensystem (*Fortschr. Neurol. u. Psychiat.*, 1935, t. 7, pp. 2, 391 et 414).
304. KORNMÜLLER (A.-E.). — Bioelektrische Untersuchungen über den Pathomechanismus des Zentralnervensystems (*Dtsch. Zsch. für Nervenkr.*, 1936, t. 139, p. 81).
305. KORNMÜLLER (A.-E.). — *Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrindfelder* ; Leipzig, Georg. Thieme, 1937.
306. KRAUS (H.) et REIFFENSTUHL (W.). — Vergleich von Galvanonarkose und « Wechselstromnarkose » bei Fischen und Fröschen (*Pflüg. Arch.*, 1933, t. 233, p. 380).
307. KUBIE (L.-S.). — A theoretical application to some neurological problems of the properties of excitation waves which move in closed circuits (*Brain*, 1930, t. 53, p. 166).
308. LAIGNEL-LAVASTINE. — *La composition du sang chez les psychopathes*, 1928.
309. LANGLEY (J.-N.). — On the stimulation and paralysis of nerve cells and nerve endings (*J. of Physiol.*, 1901, t. 27, p. 224).
310. LAPICQUE (L.) et LAPICQUE (M.). — Polarité de la moelle épinière en rapport avec la subordination périphérique (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 138).
311. LAPICQUE (L.) et LAPICQUE (M.). — Influence du courant constant sur l'excitabilité réflexe de la moelle (*C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 130, p. 1054).
312. LAUGIER (H.) et LIBERSON (W.). — Contribution à l'étude de l'électrencéphalogramme humain (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 125, p. 13).
313. LENNOX (W.-G.), GIBBS (F.-A.) et GIBBS (E.-L.). — Effects on the electroencephalogram of drugs which influence seizures (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1936, t. 36, p. 1236).
314. LEVIN. — Fatigue, retention of action current and recovery in Crustacean nerve (*J. of Physiol.*, 1927, t. 63, p. 113).
315. LIBERSON (W.). — Electrencéphalographie transcranienne chez l'homme (*Travail humain*, 1936, t. 4, p. 303).

316. LIBERSON (W.) — Recherches sur les électrencéphalogrammes transcraniens de l'homme (*Travail Humain*, 1937, t. 5, p. 431).
317. LIBERSON (W.) — Les données récentes de l'électrencéphalographie chez l'homme, une revue générale (*Biotypologie*, 1938, t. 2, p. 98).
318. LIDDELL (E.-G.) et SHERRINGTON (C.-S.). — Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes) (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1924, t. 96, p. 212).
319. LIDDELL (E.-G.) et SHERRINGTON (C.-S.). — Further observations on myotatic reflex (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1925, t. 97, p. 267).
320. LILLIE (R.-S.). — *Protoplasmic action and nervous action*. Chicago University of Chicago Press, 1932.
321. LIPPAY (F.). — Ueber Wirkungen des Lichtes auf den quergestreiften Muskel (*Pflüg. Arch.*, 1920, t. 222, p. 616)
322. LLOYD (D.-P.-C.). — The origin and nature of ganglion after potentials (*J. of Physiol.*, 1939, t. 96, p. 118)
323. LOEWI (O.). — Strychninerregung und Acetylholingehalt des Zentralnervensystems (*Naturwissenschaften*, 1937, t. 25, p. 526).
324. LOEWI (O.). — Ueber eine wasserunlösliche Zustandform des Acetylcholins im Zentralnervensystem (*Naturwissenschaften*, 1937, t. 28, p. 461).
325. LOEWI (O.), HAGEN (R.), KOHN (H.) et SINGER (G.). — Ueber eine wasserunlösliche Zustandform des Acetylcholins im Zentralnervensystem des Frosches (*Pflüg. Arch.*, 1938, t. 239, p. 431).
326. LOOMIS (A.-L.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Potential rythms of the cerebral cortex during sleep (*Science*, 1935, t. 81, p. 597).
327. LOOMIS (A.-L.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Potential rythms of the cerebral cortex during sleep ; further observations on the potential rythms (*Science*, 1935, t. 82, p. 198).
328. LOOMIS (A.-L.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Brain potentials during hypnosis (*Science* 1936, t. 83, p. 239).
329. LOOMIS (A.-C.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Electrical potentials of the human brain (*J. of Exp. Psychol.*, 1937, t. 19, p. 249).
330. LOOMIS (A.-L.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials (*J. of exp. Psychol.*, 1937, t. 21, p. 127).
331. LOOMIS (A.-L.), HARVEY (E.-N.) et HOBART (G.). — Distribution of disturbance patterns in the human électrencéphalogramm with special reference to sleep (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 413).

332. LORENTE DE Nô (R.). — Studies on the structure of the cerebral cortex (*J. of Psychiat. and Neurol.*, 1934, t. 46, p. 113).
333. LORENTE DE Nô (R.). — Facilitation of motoneurones (*Amer J. of Physiol.*, 1935, t. 113, p. 505).
334. LORENTE DE Nô (R.). — Discussion de la communication de JASPER (H.) (*Cold Spring. Harb. Symp. on Quant. Biol.*, 1936, t. 4, p. 337).
335. LORENTE DE Nô (R.). — Analysis of the activity of the chain of internuncial neurones (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 207).
336. MAC CULLOCH (W.-S.) et DUSSER DE BARENNE (J.-G.). — Extinction : Local stimulatory inactivation within the motor cortex (*Amer. J. of Physiol.*, 1935, t. 113, p. 97).
337. MAC CULLOCH (W.-S.) et DUSSER DE BARENNE (J.-G.). — Action potentials of the cerebral cortex and spinal cord before and after cortical stimulation (*Amer. J. of Physiol.*, 1936, t. 116, p. 99).
338. MAC INTOSH (W.-C.). — *Prize Thesis*, London, 1861.
339. MAC INTOSH (F.-C.). — Effect of preganglionic section on acetylcholine in the ganglion (*J. of Physiol.*, 1938, t. 92, p. 22).
340. MAC INTOSH (F.-C.). — Acetylcholine and synaptic transmission in a ganglion (*J. of Physiol.*, 1938, t. 93, p. 1).
341. MAGOUN (H.-W.), RANSON (S.-W.) et FISCHER (C.). — Corticifugal pathways for mastication, lapping and other motor functions in the cat (*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1933, t. 30, p. 292).
342. MANN (P.-S.), TENNENBAUM (M.) et QUASTEL (J.-H.). — On the mechanism of acetylcholine formation in brain in vitro (*Biochem. J.* 1938, t. 32, p. 243).
343. MARINESCO (G.), SAGER (O.) et KREINDLER (A.). — Etudes électro-encéphalographiques pendant le sommeil naturel et hypnotique (*Bull. Acad. Méd. Paris*, 1937, t. 117, p. 273).
344. MARINESCO (G.), SAGER (O.) et KREINDLER (A.). — L'électroencéphalogramme du lapin non narcotisé, ni curarisé (*Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1938, t. 119, p. 360).
345. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Cholinesterase in voluntary muscle (*J. of Physiol.*, 1938, t. 92, p. 37).
346. MARSHALL (W.-L.), WOOLSLEY (C.) et BARD (P.). — Representation of tactile sensibility in the cortex as indicated by cortical potentials (*Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. 119, p. 372).

347. MARSHALL (W.-E.), WOOLSLEY (C.-N.) et BARD (P.). — Cortical representations of tactile sensibility as indicated by cortical potentials (*Science*, 1937, t. 85, p. 388).
348. MATTHEWS (B.-H.-C.). — The response of a single endorgan (*J. of Physiol.*, 1931, t. 71, p. 64).
349. MATTHEWS (B.-H.-C.). — The response of a muscle spindle during active contraction of a muscle (*J. of Physiol.*, 1931, t. 72, p. 153).
350. MATTHEWS (B.-H.-C.). — A special purpose amplifier (*J. of Physiol.*, 1934, t. 131, p. 28 P.).
351. MATTHEWS (B.-H.-C.). — Do the rythmic discharges of sense organs and motor neurons originate in same ? (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1937, t. 123, p. 416).
352. MATULA (F.). — Untersuchungen über die Funktionen des Zentralnervensystems bei Insekten (*Pflüg. Arch.*, 1911, t. 138, p. 388).
353. MILLER (F.-R.). — The local action of eserine on the central nervous system (*J. of Physiol.*, 1937, t. 91, p. 212).
354. MOLDAVER (J.). — Effets immédiats et tardifs de la déafférentation sur le réflexe contralatéral du Chat et du Crapaud (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 514).
355. MOLDAVER (J.). — Contribution à l'étude de la régulation réflexe des mouvements (*Arch. Internat., Méd. Exper.*, 1936, t. 11, p. 405).
356. MONNIER (A.-M.) et BACQ (Z.). — Dualité du mécanisme de la transmission neuromusculaire de l'excitation chez le muscle lisse (*Arch. Internat. Physiol.*, 1934, t. 38, p. 207).
357. MONNIER (A.-M.) et COPPÉE (G.). — Nouvelles recherches sur la résonnance des tissus excitables. I. Relation entre la rythmicité de la réponse nerveuse et la résonnance (*Arch. Internat. Physiol.*, 1939, t. 48, p. 129).
358. MONNIER (A.-M.) et DUBUISSON (M.). — L'action des nerfs extrinsèques du cœur considérée comme phénomène de subordination. I. Etude des variations de polarisation du myocarde sous l'action du vague (Effet Gaskell) (*Arch. Internat. Physiol.*, 1934, t. 38, p. 180).
359. MORUZZI (G.). — Action de l'hypoglycémie insulinique sur l'activité électrique spontanée et provoquée de l'écorce cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, p. 1181).
360. MORUZZI (G.). — Le phénomène de « facilitation » dans l'écorce cérébrale et l'hypothèse de la médiation chimique de l'influx nerveux (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 27).

361. MORUZZI (G.). — Démonstration oscillographique de la synergie des deux centres masticateurs corticaux, droit et gauche, chez le lapin (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 32).
362. MORUZZI (G.). — Action du fluorure de sodium et du bleu de méthylène sur l'activité électrique spontanée et provoquée de l'écorce cérébrale (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 884).
363. MORUZZI (G.). — Etude de l'activité électrique de l'écorce cérébrale dans l'hypoglycémie insulinaire et dans les différentes conditions modifiant le métabolisme des centres (*Arch. Internat. Physiol.*, 1939, t. 48, p. 45).
364. MORUZZI (G.). — Contribution à l'électrophysiologie du cortex moteur : facilitation, afterdischarge et épilepsie corticales (*Arch. Internat. Physiol.*, 1939, t. 49, p. 33).
365. NACHMANSOHN (D.). — La transmission de l'influx nerveux dans le système nerveux central (*C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 783).
366. NACHMANSOHN (D.). — Cholinesterase in the central nervous system (*Nature*, 1937, t. 140, p. 427).
367. NACHMANSOHN (D.). — Cholinestérase dans le tissu nerveux, (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 894).
368. NACHMANSOHN (D.). — Distribution de la cholinestérase dans le cerveau humain (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 128, p. 24).
369. NACHMANSOHN (D.). — Transmission of nerve impulses in the central nervous system (*J. of Physiol.*, 1938, t. 93, p. 2 P).
370. NIVET (H.). — Etude quantitative des variations des paramètres de l'excitabilité sous l'influence de l'électrotonus (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 116, p. 1013).
371. OSTERHOUT (W.-J.-V.) et HILL (S.-E.). — Negative variations in Nitella produced by chloroform and potassium chloride (*J. of gen. Physiol.*, 1929, t. 13, p. 459).
372. OZORIO DE ALMEIDA (M.) et PIÉRON (H.). — Sur les effets de l'extirpation de la peau chez la Grenouille (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 90, p. 420).
373. OZORIO DE ALMEIDA (M.) et PIÉRON (H.). — Sur le rôle de la peau dans le maintien du tonus musculaire chez la Grenouille (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 90, p. 478).
374. PANTIN (C.-F.). — The nerve net of Actinozoa I Facilitation (*J. of exper. Biol.*, 1935, t. 12, p. 119).
375. PANTIN (C.-F.). — The nerve net of Actinozoa II Plan of the nerve net (*J. of exper Biol.*, 1935, t. 12, p. 139).

376. PANTIN (C.-F.). — The nerve net of Actinozoa III Polarity and afterdischarge (*J. of exper. Biol.*, 1935, p. 12, t. 156).
377. PANTIN (C.-F.). — The nerve net of Actinozoa IV Facilitation and the staircase (*J. of exper. Biol.*, 1935, t. 12, p. 389).
378. PERKINS. — A genetic study of brain differentiation by the action current method (*J. of Comp. Psychol.*, 1936, t. 21, p. 297).
379. PIGHINI (G.). — L'attività acetilcolinesterasica del sistema nervoso centrale (*Riv. sper. Freniat.*, 1938, t. 62, p. 439).
380. POMPILIAN. — Automatisme, période réfractaire et inhibition des centres nerveux des Insectes (*C. R. Soc. Biol.*, 1899, t. 51, p. 400).
381. PRATT (F.-H.) et REID (M.-A.). — Synchronism of anuran lymph hearts and the integration of their spinal centres (*J. of Physiol.*, 1939, t. 95, p. 345).
382. PRAWDICZ-NEMINSKY (W.-W.). — Ein Versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen (*Zentbl. f. Physiol.*, 1913, t. 27, p. 951).
383. PRAWDICZ-NEMINSKY (W.-W.). — Zur Kenntnis der elektrischen und der Innervationsvorgänge in den funktionellen Elementen und Geweben des tierischen Organismus. Elektrocerebrogramm der Säugetiere (*Pflüg. Arch.*, 1925, t. 209, p. 363).
384. PROSSER (C.-L.). — Action potentials in the nervous system of the Crayfish I Spontaneous impulses (*J. of Cell. and Comp. Physiol.*, 1934, t. 4, p. 185).
385. PROSSER (C.-L.). — Action potentials in the nervous system of the Crayfish. II. Responses to illumination of the eye and caudal ganglion (*J. of cell. and Comp. Physiol.*, 1934, t. 4, p. 363).
386. PROSSER (C.-L.). — Action potentials in the nervous system of the Crayfish. III. Central responses to proprioceptive and tactile stimulation (*J. of Comp. Neurol.*, 1935, t. 62, p. 495).
387. PROSSER (C.-L.). — Action potentials in the nervous system of the Crayfish. IV. Influence of temperature on nerve impulse arising « spontaneously » in abdominal ganglion (*J. of gen. Physiol.*, 1935, t. 19, p. 65).
388. PROSSER (C.-L.). — Action potentials in the nervous system of the Crayfish. V. Temporal relations in presynaptic and postsynaptic responses (*J. of cell. and Comp. Physiol.*, 1935, t. 7, p. 95).
389. PROSSER (C.-L.). — Rhythmic activity in isolated nerver centers (*Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol.*, 1936, t. 4, p. 339).
390. PROSSER (C.-L.). — Evidence for chemical control of « spontaneous » activity of isolated ganglia (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 123, p. 165).

391. QUASTEL (J.-H.), TENNENBAUM (M.) et WHEATLY (A.-H.-M.). — Choline ester formation, and choline esterase of tissues in vitro (*Bioch. J.*, 1936, t. 30, p. 1668).
392. QUERIDO (A.). — The function of the peripheral neurons in the conduction of impulses in the sympathetic nervous system (*Amer. J. of Physiol.*, 1924, t. 70, p. 29).
393. RAMON (Y. CAJAL). — *Histologie du système nerveux*, 1911, t. 2, p. 589).
394. RETZIUS (G.). — Zur Kenntniss des Nervensystems der Crustaceen (*Biol. Unters.*, 1890, t. 1, p. 1).
395. RHEINBERGER (M.-H.) et JASPER (H.-H.). — Electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cat (*Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. 119, p. 186).
396. ROHRACHER (H.). — Die gehirnelektrischen Erscheinungen bei geistiger Arbeit (*Zsch. für Psychol.*, 1935, t. 136, p. 308).
397. ROHRACHER (H.). — Die gehirnelektrischen Erscheinungen bei Sinnereizen (*Zsch. für Psychol.*, 1937, t. 140, p. 274).
398. ROHRACHER (H.). — Ueber die Kurvenform cerebraler Potentialschwankungen (*Pflüg. Arch.*, 1937, t. 238, p. 535).
399. ROHRACHER (H.). — Weitere Untersuchungen über die Kurvenform cerebraler Potentialschwankungen (*Pflüg. Arch.*, 1938, t. 240, p. 191).
400. RYLANT (P.). — L'activité du ganglion cardiaque de la Limule polyphème (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 828).
401. RYLANT (P.). — Etude à l'oscillographe cathodique du ganglion cardiaque de la Limule polyphème (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 1144).
402. RYLANT (P.). — Le courant d'action du cœur de Crustacé (Crabe, Homard, Bernard l'Hermite) (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 1147).
403. RYLANT (P.). — L'automatisme du cœur des Gastéropodes (Fulgur Carica et Fulgur canaliculatum, Polynices) (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. 108, p. 1151).
404. RYLANT (P.). — La conduction dans le nerf antérieur médian du cœur de la Limule polyphème (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 1152).
405. RYLANT (P.). — Les modalités de la réaction du cœur et du ganglion cardiaque isolé de la Limule polyphème, à l'excitant électrique (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 33).

406. RYLANT (P.). — Etude de l'activité électrique spontanée des nerfs septaux et des ganglions cardiaques des Batraciens (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 110, p. 109).
407. RYLANT (P.). — Etude chez l'homme du tonus musculaire à l'aide de l'oscillographe cathodique (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 246).
408. RYLANT (P.). — Les manifestations électriques du tonus et des contractions volontaires et réflexes chez les Arthropodes (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 631).
409. RYLANT (P.). — Introduction à l'étude du fonctionnement des centres nerveux (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 636).
410. RYLANT (P.). — Introduction à l'étude de l'automatisme cardiaque chez les Arachnides : Scorpion (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 113, p. 913).
411. RYLANT (P.). — L'oscillographie cathodique du travail cardiaque normal de la *Limule polyphème* (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 123, p. 292).
412. SASSA (K.) et SHERRINGTON (C.-S.). — On the myogramm of the reflex evoked by a single break shock (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1921, t. 92, p. 108).
413. SCHARRER (E.). — Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (*Zsch. f. vergl. Physiol.*, 1928, t. 7, p. 1).
414. SCHEMINSKY (F.). — Zur Physiologie der Galvanonarkose bei Wassertieren (*Pflüg. Arch.*, 1936, t. 237, p. 273).
415. SCHEMINSKY (F.). — Untersuchungen über elektrische Narkose (*Klin. Woch.*, 1936, t. 39, p. 1).
416. SCHEMINSKY (FERD. et FRIED). — Nachweis polarer Durchlässigkeitssteigerung am elektrisch durchströmten Forellenei (*Pflüg. Arch.*, 1933, t. 232, p. 808).
417. SCHEMINSKY (F.), HOCHSTADT (O.) et ADLER (P.). — Ueber das Wesen der Galvanonarkose beim Frosch (*Pflüg. Arch.*, 1936, t. 237, p. 284).
418. SCHILTZ (E.). — Sur les contractions rythmiques musculaires par l'action du chlorure de baryum et de la guanidine (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 1187).
419. SCHILTZ (E.) et VEIL (C.). — Origine du fonctionnement synchrone et rythmique des fibres d'un muscle empoisonné par la guanidine (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 1190).
420. SCHUBERT. — Das Verhalten des Zentralnervensystems bei rascher Rückkehr aus kritischem Unterdruck (*Pflüg. Arch.*, 1932, t. 231, p. 1).

421. SCHWEITZER et WRIGHT (S.). — The action of adrenalin on the knee jerk (*J. of Physiol.*, 1937, t. 88, p. 476).
422. SCHWEITZER (A.) et WRIGHT (S.). — The action of eserine and related compounds and of acetylcholine on the central nervous system (*J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 165).
423. SCHWEITZER (A.) et WRIGHT (S.). — Further observations on the action of acetylcholine, prostigmine and related compounds on the knee jerk (*J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 384).
424. SCHWEITZER (A.) et WRIGHT (S.). — The antistrychnine action of acetylcholine, prostigmine and related substances and of central vagus stimulation (*J. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 310).
425. SCHWEITZER (A.), WRIGHT (S.) et STEDMAN (E.). — Mode of action of anticholinesterase on the central nervous system (spinal cord) (*J. of Physiol.*, 1938, t. 92, p. 6 P).
426. SHERRINGTON (C.-S.). — Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements (*J. of Physiol.*, 1898, t. 22, p. 319.)
427. SHERRINGTON (C.-S.). — *The integrative action of the nervous system*, New Haven et Londres, 1906.
428. SHURRAGER (P.-S.). — Potentials from isolated forebrain and potential summation in isolated brain of catfish (*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1936, t. 35, p. 371)
429. SILVER (G.-A.) et MORTON (H.-G.). — The central action of acetylcholine (*J. of Pharmac.*, 1936, t. 56, p. 446).
430. SIMONART (A.). — Contribution à l'étude de l'hydrolyse de l'acetylcholine par voie fermentaire (*Revue Belge des Sciences Médicales*, 1934, t. 3, p. 1).
431. SIMPSON (H.) et DERBYSHIRE (A.-J.) — Electrical activity of the motor cortex during cerebral anemia (*Amer. J. of Physiol*, 1934, t. 109, p. 99).
432. SJÖSTRAND (T.). — Potential changes in the cerebral cortex of the rabbit arising from cellular activity and the transmission of impulses in the white matter (*J. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 41 P).
433. SPEALMAN (C.-R.) et BLUM (H.-T.). — Studies of Photodynamic Action IV Photostimulation of skeletal muscle (*J. of Cell. and Comp. Physiol.*, 1933, t. 3, p. 397).
434. SPIEGEL (E.-A.). — Labyrinthe and cortex : the encephalogram of the cortex in stimulation of the labyrinthe (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1934, t. 31, p. 469).

435. SPIEGEL (E.-A.). — A comparative study of the thalamic, cerebral and cerebellar potentials (*Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. 118, p. 569).
436. STEDMANN (Ed.) et STEDMANN (El.). — The formation of acetylcholine by the brain tissues (*J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 37 P).
437. STEDMANN (Ed.) et STEDMANN (El.). — The mechanism of the biological synthesis of acetylcholine I the isolation of acetylcholine produced by brain tissue in vitro (*Bioch. J.*, 1937, t. 31, p. 817).
438. SUGAR (O.) et GERARD (R.-W.). — Anoxia and brain potentials (*J. of Neurophysiol.*, 1938, t. 1, p. 558).
439. SUH (Th.), WANG (C.-H.) et LIM (R.-K.-S.). — The effect of intracisternal application of acetylcholine and the localization of the pressor centre and tract (*Chin. J. of Physiol.*, 1936, t. 10, p. 61).
440. TOWER (S.-S.) et HINES. — Dissociation of pyramidal and extrapyramidal functions of the frontal lobe (*Science*, 1935, t. 82, p. 376).
441. TRAVIS (L.-E.) et GOTTLÖBER (A.). — Do brain waves have individuality ? (*Science*, 1936, t. 84, p. 532).
442. TRAVIS (L.-E.) et GOTTLÖBER (A.). — How consistent are individual brain potentials from day to day ? (*Science*, 1937, t. 85, p. 233).
443. TRAVIS (L.-E.) et HERREN (R.-Y.). — Action currents in the cerebral cortex of the dog and the rat during reflex activity (*Amer. J. of Physiol.*, 1930, t. 93, p. 693).
444. TRAVIS (L.-E.) et HERREN (R.-Y.). — The relation of electrical changes in the brain to reflex activity (*J. Comp Psychol.*, 1931, t. 12, p. 23).
445. UMRATH (K.). — Der Erregungsvorgang in den Motoneuronen von *Rana esculenta* (*Pflüg. Arch.*, 1933, t. 233, p. 357).
446. UMRATH (O.) et UMRATH (K.). — Aktionströme vom Zentralnervensystem des Frosches (*Pflüg. Arch.*, 1934, t. 234, p. 562).
447. VAN HARREVELD (A.). — Double motor innervation of the Crayfish muscle (*Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1936, t. 22, p. 190).
448. VAN HARREVELD (A.) et WIERSMA (C.-A.-G.). — The double motor innervation of the adductor muscle in the claw of the Crayfish (*J. of Physiol.*, 1936, t. 88, p. 78).
449. VARIGNY (H. DE). — Sur l'action de quelques convulsivants (strychnine, brucine et picrotoxine) sur le *Carcinus Moenas* (*C. R. Soc. Biol.*, 1889, t. 41, p. 195).

450. VEIL (C.), COMMANDON (J.) et FONBRUNE (DE P.). — Contractions rythmiques dans les cellules pigmentaires sous l'action de divers poisons (*C. R. Acad. Sc.*, 1931, t. 493, p. 1216).
451. VOGT (M.). — Potassium changes in the stimulated superior cervical ganglion (*J. of Physiol.*, 1936, t. 86, p. 258).
452. VULPIAN (A.). — *Leçons sur la physiologie générale comparée du système nerveux*, Paris, 1866.
453. WANG (G.-H.). — Action potentials of the visual cortex and the superior colliculus induced by stimulation of the retina by light (*Chin. J. of Physiol.*, 1934, t. 8, p. 121).
454. WANG (G.-H.) et LU. — Action potentials in visual cortex and superior colliculus induced by shadow-movements across the visual field (*Chin. J. of Physiol.*, 1936, t. 10, p. 149).
455. WELSCH (J.-H.). — The caudal photoreceptor and responses of the Crayfish to light (*J. cell. and Comp. Physiol.*, 1934, t. 4, p. 379).
456. WERTHEIMER. — Ueber die Rolle der Haut für den Muskeltonus beim Frosch (*Pflügers Arch.*, 1924, t. 205, p. 634).
457. WIERSMA (C.-A.-G.). — Vergleichende Untersuchungen über das periphere Nerven. Muskelsystem von Crustaceen (*Zsch. f. Vergl. Physiol.*, 1933, p. 19, t. 349).
458. WINTERSTEIN (H.). — Die automatische Tätigkeit der Atmenzentren (*Arch. f. ges. Physiol.*, 1911, t. 138, p. 159).
459. VORZMÄK (J.) et GESELL (R.). — On the central action of acetylcholine (*Amer. J. of Physiol.*, 1938, t. 133, p. 222).
460. YUNG (E.). — De l'action des principaux poisons chez les Crustacés (*C. R. Acad. Sc.*, 1879, t. 89, p. 183).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Les divers aspects de l'activité rythmique de la cellule nerveuse. Sa nature.

CHAPITRE PREMIER. — DIFFÉRENTES MODALITÉS DU FONCTIONNEMENT RYTHMIQUE DE LA CELLULE NERVEUSE. . .	7
I. — <i>Activité rythmique entretenue</i>	8
II. — « <i>Afterdischarge</i> »	10
1° Centres nerveux des Vertébrés :	
a) Neurones médullaires	10
b) Neurones corticaux	12
c) Neurones ganglionnaires sympathiques	14
2° Ganglions nerveux des Invertébrés	15
III. <i>Activité électrique continue indépendante de toute stimulation sensorielle</i>	16
1° Centres nerveux des Vertébrés :	
a) Encéphale	16
b) Moelle. Ganglion sympathique	23
2° Ganglions nerveux des Invertébrés	23

CHAPITRE II. — NATURE ET MÉCANISME DU FONCTIONNEMENT RYTHMIQUE DES NEURONES	29
I. <i>Origine de l'activité rythmique des neurones</i>	30
1° Rôle des influx sensoriels dans la production de la rythmicité neuronique	30
a) <i>Activité rythmique entretenue</i>	30
b) « <i>Afterdischarge</i> »	33
c) <i>Activité spontanée cérébrale et ganglionnaire</i> . .	33

2 ^o Mécanismes centraux de production de la rythmicité neuronique	34
Première hypothèse : activité provoquée par une circulation d'influx dans des circuits fermés. . .	35
Deuxième hypothèse : Activité cellulaire rythmique autonome	36
II. <i>Durée et rythme des ondes neuroniques élémentaires.</i> . .	39
Première hypothèse : les ondes enregistrées résultent d'une juxtaposition d'ondes neuroniques brèves et asynchrones	40
Deuxième hypothèse : les ondes enregistrées résultent de la synchronisation d'ondes élémentaires de même fréquence et de même durée	42
III. <i>Signification des ondes neuroniques.</i>	46
IV. <i>Synchronisation des décharges élémentaires.</i>	49
V. <i>Ondes neuroniques et décharges d'influx cellulifuges.</i> . . .	54

DEUXIÈME PARTIE

Les modifications de l'activité électrique rythmique de la cellule nerveuse.

CHAPITRE PREMIER. — MODIFICATIONS DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DES NEURONES PAR CERTAINS AGENTS PHYSIOLOGIQUES	63
I. <i>Action de facteurs nerveux d'origine subjective ou sensorielle.</i> . .	63
1 ^o Excitations de nature subjective.	64
2 ^o Excitations sensorielles.	66
a) Excitations lumineuses	67
b) Excitations acoustiques	71
c) Excitations olfactives et gustatives.	74
d) Excitations proprioceptives et tactiles	75
e) Excitations labyrinthiques	76
II. <i>Action de facteurs circulatoires et humoraux.</i>	82
1 ^o Action d'un ralentissement ou d'un arrêt momentané de la circulation	82
2 ^o Action de l'anoxémie	85
3 ^o Action de l'inhalation d'oxygène pur.	87
4 ^o Action de l'hypercapnie.	88

5 ^o Action de l'acapnie	88
6 ^o Action des ions potassium et calcium	91
7 ^o Action de l'hypoglycémie et du glucose	95

CHAPITRE II. — MODIFICATIONS DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DES NEURONES PAR DES AGENTS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES

I. <i>Action de facteurs physiques</i>	98
1 ^o Excitations mécaniques	98
2 ^o Excitations lumineuses	100
3 ^o Excitations thermiques	101
4 ^o Excitations électriques	106
a) Excitations électriques brèves	106
b) Courant constant	112
II. <i>Action de facteurs chimiques et pharmacodynamiques</i>	125
1 ^o Action des anesthésiques	125
2 ^o Action des substances convulsivantes	131
3 ^o Action de la nicotine de l'acétylcholine, de la choline et de l'ésérine	140
a) Nicotine	140
b) Acétylcholine	143
c) Choline	150
d) Esérine	152
e) Association ésérine-acétylcholine	154
f) Association strychnine-acétylcholine	158

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

A. <i>Diverses formes de rythmicité neuronique. Identité des mécanismes en jeu dans l'activité neuronique spontanée et dans l'« after-discharge »</i>	163
B. <i>Principaux caractères du fonctionnement rythmique dans l'activité spontanée et dans l'« afterdischarge »</i>	167
1 ^o Automatisme	167
2 ^o Mécanismes de production, d'entretien et de modification	168
a) Production, entretien	168
b) Modification	168
α Processus de synchronisation et de désynchronisation des ondes	168
§ Processus d'inhibition des ondes	170

C. <i>Propriétés des ondes neuroniques</i>	173
1 ^o Nature. Propagation.	173
2 ^o Ondes neuroniques et décharges d'influx	176
D. <i>Origine de la rythmicité</i>	179
1 ^o Origine métabolique.	179
2 ^o Origine physique ou physicochimique	180
TRACÉS OSCILLOGRAPHIQUES HORS TEXTE.	
BIBLIOGRAPHIE.	189

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Production d'Electricité chez les Végétaux

Géologie des Eaux Thermominérales

Lu et accepté :

LES MEMBRES DU JURY,

H. CARDOT.

R. DOUIN.

E. THORAL.

Vu et approuvé :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE LYON,

R. DOUIN

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 28 février 1941,

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. LIRONDELLE

